

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**GABRIELA DE CARVALHO KRAEMER**

**AVALIAÇÃO DOS CASOS COM RESULTADO POSITIVO NA TRIAGEM  
NEONATAL PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA NO PARANÁ**

**CURITIBA**

**2017**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**GABRIELA DE CARVALHO KRAEMER**

**AVALIAÇÃO DOS CASOS COM RESULTADO POSITIVO NA TRIAGEM  
NEONATAL PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA NO PARANÁ**

**Dissertação apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em Saúde da  
Criança e do Adolescente, Setor de  
Ciências da Saúde da Universidade  
Federal do Paraná como requisito  
parcial à obtenção do grau de Mestre  
em Saúde da Criança e do Adolescente,  
área de concentração em  
Endocrinologia Pediátrica**

**Orientadora: Prof. Dra. Rosana  
Marques Pereira**

**CURITIBA**

**2017**

Kraemer, Gabriela de Carvalho

Avaliação dos casos com resultado positivo na triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita no Paraná / Gabriela de Carvalho Kraemer.  
– Curitiba, 2017.

149f.; il.; tabs., grafs

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosana Marques Pereira

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em  
Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde.  
Universidade Federal do Paraná.

1.Hiperplasia Suprarrenal congênita. 2 Triagem Neonatal. I. Pereira,  
Rosana Marques. II. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança  
e do Adolescente. III. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal  
do Paraná. IV. Título.

NLMC: WS 100

## *Parecer*

A Banca Examinadora, instituída pelo colegiado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir a Mestranda

*Gabriela de Carvalho Kraemer*

em relação a sua Dissertação de Mestrado intitulada:

**“AVALIAÇÃO DOS CASOS COM RESULTADO POSITIVO NA TRIAGEM NEONATAL PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA NO PARANÁ”**

é de parecer favorável à *Aprovação* da acadêmica, habilitando-a ao título de *Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente*,

Área de Concentração em *Endocrinologia Pediátrica*

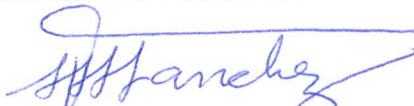
Área Específica *Medicina*

Curitiba, 25 de setembro de 2017



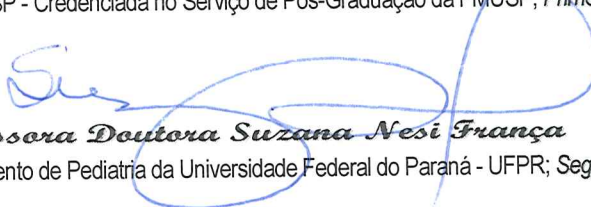
*Professora Doutora Rosana Marques Pereira*

Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná - UFPR  
Presidente da Banca Examinadora e Orientadora do Trabalho.



*Professora Doutora Tania Aparecida Sartori Sanchez Bachega*

Professora Associada da FMUSP - Credenciada no Serviço de Pós-Graduação da FMUSP; Primeira Examinadora.



*Professora Doutora Suzana Nesi França*

Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná - UFPR; Segunda Examinadora.



*Professor Doutor Nelson Augusto Rosário Filho*

Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR.  
Vice-Coordenador do Programa de Pós-Graduação - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR



## RESUMO

**Introdução:** A Hiperplasia Adrenal Congênita por deficiência de 21-hidroxilase (HAC) é um erro inato do metabolismo que leva à deficiência de cortisol, excesso de andrógenos e, na maioria dos casos, deficiência de aldosterona. Recém-nascidas portadoras das formas clássicas (perdedora de sal e virilizante simples) apresentam virilização da genitália externa, enquanto nos meninos a genitália é normal. Na forma perdedora de sal os recém-nascidos (RN) afetados são suscetíveis para desenvolver insuficiência adrenal aguda com risco de óbito nas primeiras semanas de vida e, por isso, muitos programas de triagem neonatal (TN) incluem a HAC no rol de doenças pesquisadas. **Objetivos:** Estimar a prevalência da HAC no Estado do Paraná no período de agosto de 2013 a julho de 2016, diagnosticada pelo Programa de TN; avaliar os fatores que determinam a ocorrência de resultados falsos positivos no TTN; verificar se há relação entre o valor de 17-OHP em sangue coletado em papel filtro e as formas clássicas de HAC; determinar sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) e taxa de falso positivo (FP) do método de dosagem de 17-OHP em sangue coletado no papel filtro. **Pacientes e Métodos:** Estudo observacional, analítico, transversal, retrospectivo, realizado na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas do Paraná (UEP). Foram incluídos os RN com teste positivo para HAC e avaliados: idade gestacional, intercorrências maternas e do RN, peso ao nascimento, Apgar, sexo, uso materno de glicocorticoide, idade do RN na coleta da amostra de sangue para TN, na primeira consulta, no início do tratamento e na alta ambulatorial, métodos de dosagem de 17-OHP. **Resultados e Conclusões:** De 474.890 nascidos no Paraná no período analisado, 475 apresentaram exame alterado no TTN, 403 foram avaliados na UEP e destes, 392 foram incluídos no estudo. Estes foram classificados em 2 grupos: grupo falso positivo (n= 369; 94,1%) e grupo doença confirmada (n= 23; 5,9%); dos 23, 21 são portadores da forma perdedora de sal, um com a forma virilizante simples e um a forma não clássica. A prevalência da forma clássica de HAC nos estado do Paraná no período estudado foi de 1:21.585 nascidos vivos, com predomínio nas mesorregiões oeste e sudoeste do estado. Observou-se predomínio do sexo feminino (1,4:1,0). Prematuridade e estresse neonatal se relacionaram com os resultados FP; não foi possível determinar relação entre o valor de 17-OHP do papel filtro e as formas clínicas de HAC. A sensibilidade do método de dosagem de 17-OHP em papel filtro foi de 100%, a especificidade e a acurácia foram de 99,9%, o valor preditivo positivo foi de 5,1%, o valor preditivo negativo de 100%, a taxa de reconvocação de 0,99% e a taxa de FP foi 0,08%. O Programa de TN para HAC no estado do Paraná, complementado com seguimento clínico e laboratorial dos casos com triagem positiva propiciou o diagnóstico e o tratamento adequado das crianças afetadas, porem existem desafios a serem superados: padronizar a realização das dosagens séricas de 17-OHP com um método acurado e acessível, minimizar os erros de coleta do teste de TN e proporcionar o tratamento com o medicamento de eleição aos pacientes com a doença confirmada.

Palavras-chave: Hiperplasia Adrenal Congênita, Triagem Neonatal

## ABSTRACT

**Introduction:** Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency (CAH) is an inborn error of metabolism leading to cortisol deficiency, androgen excess and, in the majority of cases, aldosterone deficiency. Female newborns (NB) with classical forms of CAH (salt-losing and simple virilizing) present virilization of the external genitalia while in boys the external genitalia is usually normal. In the salt-losing form boys and girls are highly susceptible to develop acute adrenal insufficiency and death in the first weeks of life; for that reason, many Newborn Screening Programs (NSP) have included CAH in the list of diseases surveyed.

**Objectives:** to determine the prevalence of CAH in the State of Paraná in the period of August 2013 through July 2016, diagnosed by Neonatal Screening Program; to characterize interfering factors in the prevalence of false positive results for CAH; to verify if there is association between value of 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) of the neonatal screening (NS) with the classical forms of CAH; to determine sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive values and false positive rate of the 17-OHP method employed in filter paper blood spot.

**Patients and Methods:** observational, analytical, cross-sectional, retrospective study carried out in the Pediatric Endocrinology Unit (PEU) of the Department of Pediatrics of the Clinics Hospital of the Federal University of Parana. The study included NB tested positive for CAH; gestational age, maternal end neonatal intercurrents, birth weight, Apgar score, gender, maternal use of glucocorticoid, NB ages at the screening test, at the first visit, at beginning of treatment and at the dismissal.

**Results and Conclusions:** Of 474,890 NB of the state of Parana in the study period, 475 tested positive for CAH; of those, 403 were evaluated and 392 were included in the study. According to the confirmatory value of 17 OHP, they were classified in two groups: false positive (n=369, 94.1%) and confirmed CAH (n=23, 5.9%). Of those with confirmed disease, 21 have the salt-losing form, one with the simple virilizing form and one with the non-classical form. Prevalence of the classical form of CAH in the state of Parana in the study period was 1:21,596 live births, with higher incidence in the west and southwest regions of the state. There observed a female to male ratio of 1.4:1.0. Prematurity and neonatal stress were related to false positive screening; it was not possible to determine the association between the 17-OHP screening value and clinical forms of CAH. The sensitivity of the 17-OHP method on filter paper was 100%, specificity and accuracy were 99.9%, the positive predictive value was 5.1%, the negative predictive value was 100%, the recall rate of 0.99% and the false positive rate was 0.08%. The incidence of the classic form of CAH in Paraná was 1: 21,884 live births. The sensitivity of the 17-OHP dosage method on filter paper was 100%, the specificity and accuracy were 99.9%, the positive predictive value was 5.1%, the negative predictive value was 100%, the recall rate of 0.99% and the false positive rate was 0.08%. The neonatal screening program for CAH in the state of Parana, complemented with careful clinical and laboratory evaluation of the neonates tested positive for CAH, permitted a correct diagnose and an adequate treatment of the affected children. Nevertheless, there exist challenges in the program: to standardize the method to measure serum 17OHP, to minimize errors in the collection of the blood spot and to afford adequate treatment to all children with CAH.

Key words: Congenital Adrenal Hyperplasia, Neonatal Screening

*...Hoje me sinto mais forte, mais feliz, quem sabe,*

*Só levo a certeza de que muito pouco sei... (Almir  
Sater)*

*Dedico este trabalho ao meu pai, Ronaldo, e à minha mãe, Marília, exemplos de força e persistência, pelo carinho e cuidado, por me proporcionarem todas as oportunidades necessárias para que hoje eu seja quem sou e pelo apoio incondicional de ambos, sempre.*

*Ao meu grande amor, Fábio Eduardo, pelo companheirismo, compreensão, amor e suporte permanente.*

*Aos meus meninos, Leandro, Gabriel e Eduardo, que são os motivos pelos quais busco todos os dias ser uma pessoa melhor.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço imensamente a todos os familiares e amigos que atuaram na retaguarda, apoiando, incentivando e torcendo pela realização deste trabalho. Alguns, que cito abaixo, participaram mais diretamente da sua construção:

Meu agradecimento especial à Professora Doutora Rosana Marques Pereira, que foi não somente minha orientadora neste trabalho, mas grande amiga, incentivadora e exemplo a ser seguido, pela sua paciência e dedicação.

Ao Professor Doutor Luiz De Lacerda, que com sua generosidade e interesse em contribuir com a minha formação (e de tantos outros endocrinologistas pediatras país afora), sempre será uma referência de como a medicina deve ser feita: com muitas doses de estudo e de humanidade.

Ao Professor Doutor Rômolo Sandrini Neto, por conduzir meus primeiros passos na endocrinologia pediátrica, por seu exemplo de dedicação à medicina, aos alunos, aos pacientes e à UEP.

À Professora Doutora Suzana Nesi França, pela amizade, pelo estímulo constante e apoio, por utilizar seu tempo com valorosas contribuições na qualificação desta dissertação.

À Professora Doutora Mônica Nunes Lima Cat, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pela contribuição nas análises estatísticas e na qualificação deste trabalho, por dividir comigo seus conhecimentos, pela sua disponibilidade nos “Almoços com Estatística”.

À Dra. Ivy Hubert Falcão, grande amiga e companheira de trabalho na FEPE e colega do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo companheirismo e pelas contribuições na qualificação deste trabalho.

À Professora e agora Doutora Lílian Messias Sampaio Brito, colega do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo incentivo e pela ajuda com a estatística.

Às alunas da graduação de medicina da UFPR, Daniele Rezende Ximenez, Vitória Bishop Scherner, e também a agora pediatra Dra. Tatiana Scheuer Becker, pelo belo trabalho realizado no levantamento de dados do grupo falso positivo.

À Professora Doutora Julienne Ângela Ramires Carvalho, pela confiança e amizade sincera.

À amiga e companheira de trabalho na FEPE, Marcella Rabassi Lima, pelo incentivo e auxílio no atendimento às crianças convocadas para consulta.

Às Psicólogas Julita Maria Pelaez (FEPE) e Jandyra Maria Kondera (UEP), pela disponibilidade no atendimento psicológico das crianças da triagem neonatal e suas famílias e também por serem preciosas conselheiras em todas as horas.

À Mouseline Torquato Domingos, responsável pelo SRTN-PR – FEPE, que coordena com maestria o programa de triagem neonatal no Paraná, pela confiança em mim depositada.

Ao Professor Doutor Ehnrenfried Othmar Wittig, idealizador da Triagem Neonatal no Paraná, que fez nascer e acompanha o crescimento do serviço, incentivando e contribuindo com sua experiência.

Às Assistentes Sociais Evelise Roberti (FEPE) e Lylian Christine Cavalcante (UEP), pelo atendimento e orientações às famílias, assim como busca ativa, fundamentais para a excelência do PNTN-PR.

Às equipes do laboratório, ambulatório e informática da FEPE, pela disponibilidade em fornecer os muitos dados solicitados.

A todos (as) residentes da UEP, pelo atendimento cuidadoso às crianças desta pesquisa e por sua ajuda valiosa na coleta de dados.

À equipe de enfermagem da UEP, Ariane, Joana, Mariângela, Terezinha e Rose, pelo carinho no atendimento e esforço em tornar menos dolorosa a coleta de sangue dos “bebês da FEPE”.

À equipe de recepcionistas e secretárias da UEP, Neusa, Vera e Marli, pela amizade e preciosa colaboração.

Aos colegas e professores da Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, assim como à secretária Clara, pelo estímulo e contribuição na minha formação.

À CAPES, importante incentivadora da pesquisa para o progresso da ciência no Brasil, pelo fomento para esta pesquisa.

Às crianças da triagem e suas famílias. Este trabalho só existe por vocês.

E, acima de tudo, a Deus, pelo dom da vida, pela oportunidade que me foi dada de poder contribuir, de alguma forma, a fazer deste um mundo melhor.

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO GRUPO FALSO POSITIVO .....	74
TABELA 4 - EXAMES LABORATORIAIS DOS PACIENTES PORTADORES DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH IDENTIFICADOS PELO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL DO PARANÁ ENTRE AGOSTO / 2013 A JULHO / 2016.....	87
TABELA 6 – COMPARAÇÃO DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE 17- OHP OBTIDOS NA PRIMEIRA E SEGUNDA AMOSTRA DE SANGUE EM PAPEL FILTRO ENTRE OS GRUPOS FALSO POSITIVO E HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH .....	92
TABELA 7– COMPARAÇÃO ENTRE OS VALORES HORMONAIS DOS PACIENTES NOS GRUPOS FALSO POSITIVO E HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH .....	95



## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - MUTAÇÕES MAIS FREQUENTES NO GENE CYP21, LOCALIZAÇÃO DAS MESMAS E REPERCUSSÃO CLÍNICA.....	36
QUADRO 2 - DOSES DE ATAQUE E MANUTENÇÃO DE HIDROCORTISONA PARA PROFOLAXIA E TRATAMENTO DA CRISE DE PERDA DE SAL.....	39
QUADRO 3 - VALORES DE CORTE DE 17-OHP EM SANGUE COLETADO EM PAPEL FILTRO .....	57
QUADRO 4 - VALORES DE CORTE DE 17- OHP (NG/ML) EM PAPEL FILTRO DE ACORDO COM O PESO DE NASCIMENTO E IDADE NA COLETA DO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL (99,8ºPERCENTIL).....	107

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM A IDADE (DIAS) NA PRIMEIRA COLETA DOS PACIENTES CONVOCADOS COMO SUSPEITOS DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA PELO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL DO PARANÁ.....	66
GRÁFICO 2 -- NÚMERO DE NASCIDOS VIVOS ENTRE AGOSTO/2013 E JULHO/2016 DE ACORDO COM PROCEDÊNCIA DAS MESORREGIÕES DO ESTADO DO PARANÁ .....	67
GRÁFICO 3 – NATURALIDADE DOS PACIENTES AVALIADOS NA UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA ENTRE AGOSTO/2013 E JULHO/2016 DEVIDO A ALTERAÇÃO DE 17-OHP NO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL DE ACORDO COM PROCEDÊNCIA DAS MESORREGIÕES DO ESTADO DO PARANÁ.....	67
GRÁFICO 4 – CORRELAÇÃO ENTRE PESO DE NASCIMENTO E IDADE GESTACIONAL NOS RECÉM-NASCIDOS AVALIADOS NA UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA .....	68
GRÁFICO 5 – PESO DE NASCIMENTO DOS RECÉM-NASCIDOS COM TESTE DE TRIAGEM NEONATAL FALSO POSITIVO PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH .....	70
GRÁFICO 6 – CLASSIFICAÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS COM TESTE DE TRIAGEM NEONATAL FALSO POSITIVO PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA DE ACORDO COM O PESO DE NASCIMENTO E IDADE GESTACIONAL.....	71
GRÁFICO 7 – IDADE GESTACIONAL DOS RECÉM-NASCIDOS DO GRUPO FALSO POSITIVO.....	72
GRÁFICO 8 – CONDIÇÕES MATERNAS NA GESTAÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS DO GRUPO FALSO POSITIVO .....	73
GRÁFICO 9 - INTERCORRÊNCIAS NEONATAIS DO GRUPO FALSO POSITIVO.	74
GRÁFICO 10 – CORRELAÇÃO ENTRE O PESO DE NASCIMENTO E O VALOR DE 17-OHP NO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL DO GRUPO FALSO POSITIVO ....	75
GRÁFICO 11 – CORRELAÇÃO ENTRE A IDADE GESTACIONAL E OS VALORES DE 17-OHP NO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL DO GRUPO FALSO POSITIVO .....	76

GRÁFICO 12 – COMPARAÇÃO ENTRE A MEDIANA DOS VALORES DE 17-OHP NO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL NO GRUPO FALSO POSITIVO QUANTO À PRESENÇA DE INTERCORRÊNCIAS NEONATAIS .....	77
GRÁFICO 13 – MEDIANA DOS VALORES SÉRICOS DE 17-OHP PELOS MÉTODOS RADIOIMUNOENSAIO E ENZIMAIMUNOENSAIO NO GRUPO FALSO POSITIVO .....	78
GRÁFICO 14 – COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE TESTOSTERONA EM RELAÇÃO AO SEXO DO RECÉM-NASCIDO NO GRUPO FALSO POSITIVO .....	79
GRÁFICO 17 – MEDIANA DOS VALORES DE 17- OHP NO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL DO GRUPO FALSO POSITIVO E HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH DE ACORDO COM A IDADE NO MOMENTO DA COLETA .....	92
GRÁFICO 20 – PROPORÇÃO DE PACIENTES DO SEXO FEMININO E MASCULINO PORTADORES DA FORMA PERDEDORA DE SAL DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH ATENDIDOS NA UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA ANTES E APÓS A IMPLANTAÇÃO DA TRIAGEM NEONATAL.....	104

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – ESQUEMA ABREVIADO DAS ETAPAS DA ESTEROIDOGENÊSE ADRENAL .....	26
FIGURA 2 – EMBRIOGENÊSE E DESENVOLVIMENTO ADRENAL .....	27
FIGURA 3 - CLASSIFICAÇÃO DE PRADER: .....	31
FIGURA 4 - ESTRUTURA DO GENE CYP21A2, PSEUDOGENE NÃO FUNCIONAL CYP21A1P E AS MUTAÇÕES MAIS COMUNS .....	34
FIGURA 5 - ASSOCIAÇÃO GENÓTIPO FENÓTIPO NA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH .....	35
FORTE: ADAPTADO DE STEWART (2008).....	35
FIGURA 6 – COBERTURA DO PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL NOS ESTADOS BRASILEIROS EM 2016 .....	47
FIGURA 7 - FLUXOGRAMA DA ROTINA DO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL DO PARANÁ QUANTO AOS RESULTADOS DE 17-OHP NO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL .....	59
FIGURA 8 – ESTRATIFICAÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS AVALIADOS NO ESTUDO .....	66
FIGURA 9 – CIDADES DE ORIGEM DOS CASOS CONFIRMADOS COM HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH NO ESTADO DO PARANÁ ENTRE AGOSTO / 2013 A JULHO / 2016 .....	81

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3 $\beta$ -HSD2	3 $\beta$ -Hidroxiesteroide Desidrogenase tipo 2
11 $\beta$ -OH	11 $\beta$ -hidroxilase
17-OHP	17 - Hidroxiprogesterona
21-OH	21-Hidroxilase
ACTH	<i>Adrenocorticotrophic Hormone</i>
AIG	Adequado para a Idade Gestacional
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
CAH	<i>Congenital Adrenal Hyperplasia</i>
CAH-21OHD	<i>Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase Deficiency</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CRH	<i>Corticotrophic Releasing Hormone</i>
DDS	Distúrbio da Diferenciação Sexual
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHEA-S	Dehidroepiandrosterona- Sulfato
DOC	Deoxicorticosterona
DP	Desvio padrão
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
ELISA	Enzimaimunoensaio
EV	Endovenoso
FEPE	Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional
FP	Falso Positivo
GAT	Grupo de Assessoramento Técnico
GIG	Grande para a Idade Gestacional
HAC	Hiperplasia Adrenal Congênita
HAC-D21OH	Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-Hidroxilase
HC-UFPR	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
IG	Idade Gestacional
IM	Intramuscular
MEC	Ministério da Educação e Cultura

MS	Ministério da Saúde
NB	<i>Newborn</i>
NC	Não Clássica
NSP	<i>Neonatal Screening Programs</i>
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
PN	Peso de Nascimento
PNTN-PR	Programa Nacional de Triagem Neonatal do Paraná
PS	Perdedor de Sal
RIA	Radioimunoensaio
RN	Recém-Nascido
SRTN-PR	Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Paraná
StAR	<i>Steroid Acute Regulatory Protein</i>
SULT2A1	Sulfotransferase
SUS	Sistema Único de Saúde
TN	Triagem Neonatal
TTN	Teste de Triagem Neonatal
UEP	Unidade de Endocrinologia Pediátrica
UFPR	Universidade Federal do Paraná
VS	Virilizante Simples

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>20</b>
1.1 OBJETIVOS .....	22
1.1.1 Objetivo Principal .....	22
1.1.2 Objetivos Específicos .....	22
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>23</b>
2.1 ADRENAL.....	23
2.1.1 Fisiologia do Córtex da Adrenal .....	23
2.1.2 Adrenal Fetal.....	26
2.2 HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA .....	28
2.3 HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-HIDROXILASE .....	28
2.3.1 Fisiopatologia da Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21 OH....	28
2.3.2 Formas Clínicas da Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH	29
2.3.3 Diagnóstico da Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH .....	32
2.3.4 Genética da Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH .....	33
2.3.5 Tratamento da Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH .....	37
2.4 TRIAGEM NEONATAL .....	40
2.4.1 Objetivos da Triagem .....	40
2.4.2 Histórico e Evolução da Triagem Neonatal .....	43
2.4.3 Triagem Neonatal no Estado do Paraná .....	47
2.5 TRIAGEM NEONATAL PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA.....	49
2.5.1 Histórico da Triagem Neonatal para Hiperplasia Adrenal Congênita .....	49
2.5.2 Objetivos da Triagem Neonatal para Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH .....	50
2.5.3 Desafios da Triagem Neonatal para Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH .....	51
<b>3 PACIENTES E MÉTODOS .....</b>	<b>54</b>
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	54
3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO .....	54
3.3 CASUÍSTICA.....	54
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	54

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	54
3.6 POPULAÇÃO DE ESTUDO .....	55
3.6.1 Perda Amostral.....	55
3.7 VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	56
3.8 PROCEDIMENTOS DA PESQUISA .....	56
3.8.1 Coleta do Sangue na Triagem Neonatal .....	56
3.8.2 Dosagem de 17-OHP em Papel Filtro .....	57
3.8.3 Interpretação dos Resultados.....	57
3.8.4 Rotina do Serviço de Referência em Triagem Neonatal - PR Quanto aos Resultados de 17-OHP no Teste de Triagem Neonatal .....	58
3.8.5 Rotina da Unidade de Endocrinologia Pediátrica .....	58
3.8.5.1 Anamnese .....	58
3.8.5.2 Exame Físico.....	58
3.8.5.3 Dados Laboratoriais .....	60
3.9 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS .....	61
3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	63
3.11 ÉTICA EM PESQUISA.....	64
3.12 FOMENTOS E INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES .....	64
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>65</b>
4.1 DESCRIÇÃO GERAL DA AMOSTRA .....	65
4.2 AVALIAÇÃO DO GRUPO FALSO POSITIVO .....	69
4.2.1 Descrição Geral.....	69
4.2.2 Intercorrências Gestacionais e Neonatais .....	71
4.2.3 Exames Laboratoriais do Grupo Falso Positivo.....	75
4.2.3.1 Valores de 17-OHP em Sangue Total no Papel Filtro .....	75
4.2.3.2 Valores de 17-OHP Sérico .....	77
4.2.3.3 Testosterona .....	78
4.2.4 Tempo de Acompanhamento .....	78
4.3 DESCRIÇÃO GERAL DOS CASOS DO GRUPO HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH .....	80
4.3.1 Incidência de Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH no Estado do Paraná.....	80
4.3.2 Idade da Coleta do Teste de Triagem Neonatal e do Início do Tratamento .....	83
4.3.3 Intercorrências Gestacionais e dos Recém-nascidos.....	85



4.3.4 Dosagens de 17-OHP na Amostra de Sangue Colhida em Papel Filtro.....	85
4.3.5 Dosagens Hormonais Séricas do Grupo Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH .....	86
4.3.6 Dosagens de Eletrólitos.....	86
4.4 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS FALSO POSITIVO E HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH .....	88
4.4.1 Avaliação Clínica.....	88
4.4.2 Avaliação Laboratorial .....	91
4.4.2.1 Dosagem de 17-OHP em Papel Filtro .....	91
4.4.2.2 Testosterona e Androstenediona .....	93
4.5 DETERMINAÇÃO DE SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, ACURÁCIA, VALOR PREDITIVO POSITIVO E VALOR PREDITIVO NEGATIVO DA TRIAGEM NEONATAL PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA NO PARANÁ NO PERÍODO DO ESTUDO .....	95
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>97</b>
5.1 COBERTURA DO PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL NO ESTADO DO PARANÁ.....	97
5.2 PREVALÊNCIA DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21OH .....	98
5.3 IDADES DOS PACIENTES NA COLETA DO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL E DA PRIMEIRA CONSULTA.....	100
5.4 PACIENTES PORTADORES DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH.....	101
5.5 CASOS FALSOS POSITIVOS .....	105
5.6 VALORES HORMONAIS.....	106
5.6.1 17-OHP no Teste de Triagem Neonatal .....	106
5.6.2 Dosagens Hormonais Séricas .....	109
5.7 SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, VALORES PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO.....	110
5.8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	111
5.8.1. Educação .....	111
5.8.2 Exames Laboratoriais.....	113
5.8.3 Tempo de Acompanhamento .....	113
5.8.4 Tratamento Medicamentoso.....	114

5.9 Perspectivas.....	115
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>117</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>118</b>
ANEXO 1 – RELAÇÃO DOS MUNICÍPIOS DO ESTADO DO PARANÁ SEGUNDO AS MESORREGIÕES E MICRORREGIÕES GEOGRÁFICAS DO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA E O NÚMERO DE NASCIDOS VIVOS EM CADA MUNICÍPIO NO PERÍODO DE AGOSTO DE 2013 A JULHO DE 2016 SEGUNDO DADOS DA SECRETARIA DO ESTADO DE SAÚDE .....	118
ANEXO 2- ESQUEMA DE COLETA DO TESTE DO PEZINHO .....	126
ANEXO 3 GRÁFICO DE FENTON – FEMININO.....	127
ANEXO 3- GRÁFICO DE FENTON – MASCULINO.....	128
ANEXO 4 – PARECER CAAE: 31042714.4.0000.0096 .....	129
APÊNDICE 1 - PROTOCOLO DE ATENDIMENTO NA UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA DOS PACIENTES TRIADOS COMO POSITIVOS PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH PELO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL DO PARANÁ.....	131
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>136</b>
<b>PRODUÇÃO ACADÊMICA.....</b>	<b>147</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O diagnóstico da Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) é um desafio para o pediatra devido à complexidade da sua fisiopatologia e à variedade de suas manifestações clínicas.

A HAC é consequência de erros inatos do metabolismo dos esteroides adrenais. Inclui um grupo de doenças autossômicas recessivas caracterizadas por deficiência enzimática na síntese do cortisol cujo quadro clínico depende da enzima envolvida e do grau de sua deficiência (Charmandari *et al.*, 2001; Stewart, 2016; Speiser *et al.*, 2010; Ishii *et al.*, 2015). Cerca de 90 a 95% dos casos de HAC são decorrentes da deficiência de 21-hidroxilase (21-OH). (White; Speiser, 2000; Speiser *et al.*, 2010).

A HAC por deficiência de 21-OH (HAC-D21OH) é classificada de acordo com a gravidade da apresentação clínica e o grau do defeito enzimático. As formas clássicas da doença são as mais graves, e são divididas em dois subtipos:

a) Forma Clássica Perdedora de Sal, caracterizada pela produção insuficiente de cortisol (glicocorticoide) e aldosterona (mineralocorticoide) e produção aumentada de andrógenos e seus precursores. A deficiência combinada de cortisol e aldosterona leva à crise de insuficiência adrenal aguda, também chamada de crise de perda de sal, com desidratação, hipotensão, vômitos, perda de peso, letargia, hiponatremia, hipercalemia, coma e óbito, enquanto que a secreção aumentada de andrógenos nas meninas produz virilização da genitália externa, desde hipertrofia do clitóris até uretra com aspecto peniano e fusão dos grandes lábios tomando a forma de uma bolsa escrotal (Fitness *et al.*, 1999; Ishii *et al.*, 2015);

b) Forma Virilizante Simples, na qual a produção de cortisol está parcialmente comprometida e a secreção de aldosterona é suficiente para manter o equilíbrio hidrossalino em condições normais; assim como na forma perdedora de sal, o aumento da produção de andrógenos acarreta virilização da genitália externa nas meninas afetadas (White, 2009; Speiser *et al.*, 2010).

Nos casos de virilização extrema da genitália externa nos recém-nascidos (RN) do sexo feminino não é incomum o diagnóstico de criptorquidia com hispospádia e, por consequência, erro de diagnóstico de sexo, isto é, uma criança

do sexo feminino receber o diagnóstico de sexo masculino (Barra *et al.*, 2012). Em ambas as formas clássicas, os RN do sexo masculino não apresentam alterações clínicas significativas ao nascimento e são em geral diagnosticados tardiamente pelo aparecimento precoce de caracteres sexuais secundários (pubarca, aumento do pênis, acne, voz grave, aumento da massa muscular), avanço da maturação esquelética e da velocidade de crescimento (Speiser; White, 2003).

O uso exclusivo de critérios clínicos para diagnóstico e tratamento da doença expõe os RN do sexo masculino portadores da forma clássica perdedora de sal a risco de morte devido à crise de insuficiência adrenal, a qual ocorre com maior frequência nas primeiras duas semanas de vida (Grosse; Van Vliet, 2007; Speiser *et al.*, 2010; El-Maouche *et al.*, 2017).

A dosagem dos precursores do cortisol, em especial de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), permite o diagnóstico laboratorial da HAC-D21OH. Essa dosagem pode ser feita em sangue periférico do RN, colhido em papel filtro, possibilitando o diagnóstico precoce da doença e evitando muitas de suas complicações, em especial o óbito na forma perdedora de sal.

Proporcionar diagnóstico precoce, favorecer o atendimento adequado aos pacientes afetados, oferecendo meios de diagnóstico confirmatório e oportunidade de tratamento, evitando consequências graves como óbito, erro de diagnóstico de gênero e registro civil são objetivos principais da triagem neonatal (TN) para HAC-D21OH.

Embora os aspectos clínicos e laboratoriais da HAC-D21OH no Estado do Paraná sejam bem conhecidos há várias décadas, dados epidemiológicos como prevalência, incidência e distribuição por sexo são escassos, visto que o atendimento dos portadores é realizado em diversos serviços, sem um cadastro comum. Supõe-se que ao longo dos anos um número significativo de meninos afetados não teve diagnóstico em tempo hábil e faleceram devido à insuficiência adrenal aguda. Por isto, um levantamento bem detalhado dos casos detectados desde a implantação da TN para HAC-D21OH no Estado do Paraná é da mais alta relevância, sob vários ângulos: custo/benefício; prevalência, incidência, distribuição por sexo, diagnósticos confirmados e não confirmados, entre outros. A partir destes dados é possível se estabelecer uma plataforma de informações para servir de base para consulta e orientação para o endocrinologista pediátrico perante um Teste de Triagem Neonatal (TTN) positivo para HAC-21OH.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Principal

Avaliar o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial dos RN triados como positivos para HAC-D21OH pelos critérios do Programa Nacional de Triagem Neonatal no Paraná (PNTN-PR).

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- Estimar a prevalência da HAC-D21OH no Estado do Paraná e se há diferença da prevalência entre as mesorregiões paranaenses no período de agosto de 2013 a julho de 2016.
- Avaliar os fatores que determinam a ocorrência de diagnósticos falso-positivos no TTN para HAC-D21OH no Estado do Paraná no período de agosto de 2013 a julho de 2016.
- Verificar se há associação entre os níveis de 17-OHP em sangue seco coletado em papel filtro e as formas clínicas de HAC-D21OH.
- A partir dos casos confirmados de HAC-D21OH, determinar sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) e taxa de falso positivo (FP) do método de dosagem de 17-OHP em sangue total coletado no papel filtro como teste de triagem para HAC-D21OH.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ADRENAL

A glândula adrenal, ou suprarrenal, foi descrita em 1563 por Eustachius e, em seguida, reconhecida sua constituição em duas partes distintas: zona medular e zona cortical. No século XIX, Thomas Addison e Brown-Séquard demonstraram a importância funcional do córtex da adrenal e Addison descreveu pela primeira vez o quadro clínico que leva seu nome – Doença de Addison, uma forma de insuficiência do córtex adrenal primária. Porém, somente no século XX os principais hormônios glicocorticoides (hidrocortisona e corticosterona) e mineralocorticoides (desoxicorticosterona e aldosterona) tiveram suas estruturas moleculares, síntese, aspectos fisiológicos e mecanismos de controle de secreção reconhecidos. (Stewart, 2016).

#### 2.1.1 Fisiologia do Córtex da Adrenal

O córtex da glândula adrenal sintetiza três classes de hormônios: glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos. Esta síntese ocorre a partir da molécula do colesterol, pela ação de várias enzimas e é regulada pelo Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH - *Adrenocorticotrophic Hormone*) produzido na adenohipófise. Por sua vez, a secreção do ACTH é regulada pelo Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH - *Corticotropin Releasing Hormone*), peptídeo produzido pelos neurônios peptidérgicos hipotalâmicos. O produto glicocorticoide final, o cortisol (hidrocortisona), regula tanto a secreção do CRH como do ACTH pelo mecanismo de *feedback* negativo, fechando assim o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (eixo HHA) (Miller; Flück 2014; Stewart, 2016).

O córtex da adrenal possui três camadas distintas, cada uma com um grupo de enzimas próprio:

- a) Camada ou zona glomerular, mais superficial, com a presença das enzimas 3 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (3 $\beta$ -HSD2), 21-

hidroxilase (21-OH), 11 $\beta$ -hidroxilase (11 $\beta$ -OH) e aldosterona sintetase, responsável pela síntese de aldosterona. A camada glomerular é regulada principalmente pelo sistema renina-angiotensina e pelos níveis plasmáticos de potássio;

- b) Camada ou zona fascicular: intermediária, com a expressão das enzimas 3 $\beta$ -HSD2, 21-OH, 11 $\beta$ -OH e as de 17-hidroxilação (17 $\alpha$ -OH e 17,20 liase). É a camada responsável pela síntese dos glicocorticoides, cujo produto final é o cortisol e cuja atividade secretora é regulada pelo ACTH;
- c) Camada ou zona reticular: mais interna. É responsável pela síntese da dehidroepiandrosterona (DHEA) e de sua forma sulfatada (DHEA-S), além da androstenediona e, em menor quantidade, da testosterona. A 17,20 liase e a sulfotransferase (SULT2A1) são as principais enzimas desta camada e o ACTH é o principal fator regulador (Turcu; Auchus, 2015).

A esteroidogênese (Figura 1) inicia-se com o transporte do colesterol intracelular para o interior da mitocôndria mediado pela proteína reguladora de esteroides (StAR - *Steroid Acute Regulatory Protein*) e sua conversão em pregnenolona pela enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol (P-450ssc), uma enzima do citocromo P-450 presente em todos os tecidos esteroidogênicos. No citoplasma, a pregnenolona é o precursor comum de todos os outros esteroides, e sofre ação de diversas outras enzimas (Speiser *et al.*, 2010; Stewart, 2016).

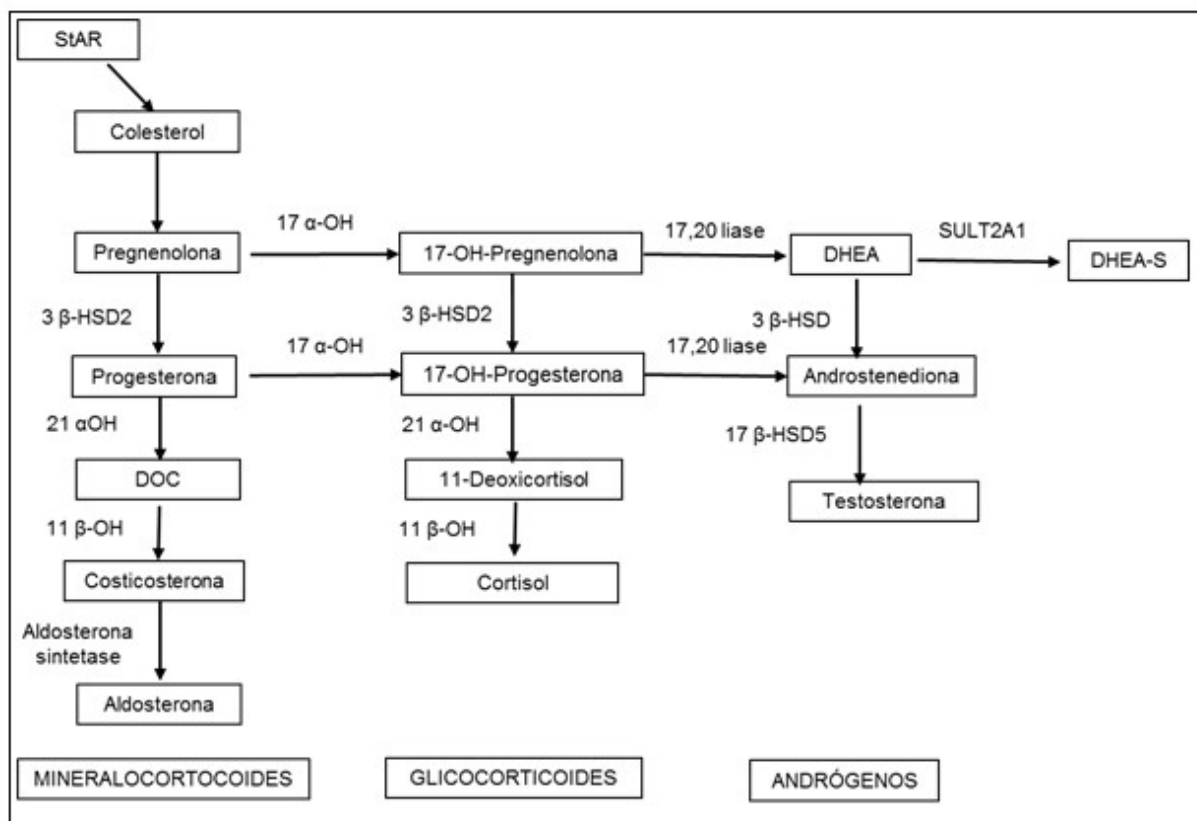
A pregnenolona é transformada em progesterona - o primeiro esteroide com importância biológica - pela isoenzima 3 $\beta$ -hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 2 (3 $\beta$ -HSD2). Na zona glomerular a progesterona sofre processo de hidroxilação no carbono 21, formando a desoxicorticosterona (DOC), hormônio com atividade mineralocorticoide (retenção de sódio e água e secreção de potássio em nível renal); a DOC por sua vez é hidroxilada no carbono 11 por ação da 11 $\beta$ -hidroxilase, formando a corticosterona; em seguida, após nova hidroxilação no carbono 18 forma-se a 18 OH-corticosterona a qual, por ação da aldosterona sintetase é transformada em aldosterona, o principal hormônio mineralocorticoide (Speiser *et al.*, 2010; Stewart, 2016).

Na zona fascicular, a pregnenolona é convertida em 17 $\alpha$ -hidroxipregnenolona por ação da enzima 17 $\alpha$ -hidroxilase. Em seguida, por ação de 3 $\beta$ -HSD2 transforma-se em 17-OHP. Também, a progesterona pode sofrer ação da enzima 17 $\alpha$ -Hidroxilase formando a 17-OHP; nova hidroxilação do carbono 21, forma o 11-desoxicortisol e este, por ação da enzima 11 $\beta$ -hidroxilase, dá origem ao produto final, cortisol (Speiser *et al.*, 2010; Stewart, 2016).

Na zona reticular predomina a ação da 17,20 liase, que converte a 17- $\alpha$ -hidroxipregnenolona em dehidroepiandrosterona (DHEA) e a 17-OHP em androstenediona. Por ação da enzima 3 $\beta$ -HSD2, a dehidroepiandrosterona também é convertida a androstenediona e, esta, por ação da enzima 17 $\beta$ -hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 5 (17 $\beta$ -HSD5) é convertida em testosterona. Esta última reação enzimática ocorre predominantemente nos tecidos periféricos, pois a síntese de testosterona adrenal é mínima. A enzima 17 $\beta$ -HSD também converte DHEA em androstenediol. Nesta camada ocorre ainda a sulfatação de DHEA em DHEA-S, por ação da sulfotransferase (SULT2A1) (Speiser *et al.*, 2010; Miller; Flück 2014; Turcu; Auchus, 2015; Stewart, 2016).



FIGURA 1 – ESQUEMA ABREVIADO DAS ETAPAS DA ESTEROIDOGENÊSE ADRENAL



FONTE: adaptado de Speiser; White, (2003); Stewart, (2016).

### 2.1.2 Adrenal Fetal

A partir da 12ª semana de gestação o eixo HHA já se encontra em atividade. Os hormônios CRH regulam o crescimento dos corticotrofos hipofisários, a diferenciação adrenocortical e a maturação do eixo HHA fetal. É também um potente vasodilatador da circulação feto-placentária (Ng, 2000).

O córtex da adrenal fetal apresenta três camadas principais:

- Zona definitiva: onde ocorre a principal produção de mineralocorticoide pelo feto;
- Zona transicional: onde há produção de cortisol pelo feto a partir de 28 semanas de gestação. O cortisol é importante para a manutenção da homeostase intrauterina e para a maturação de órgãos e sistemas vitais, como pulmão, trato gastrointestinal, fígado, tireoide, sistema

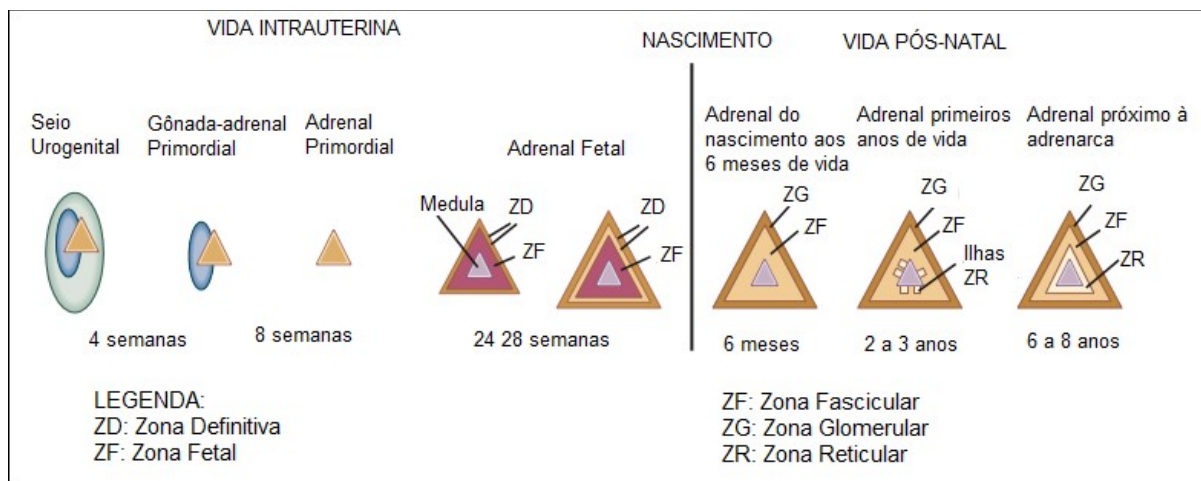
nervoso central, em preparação para a vida extrauterina (Spencer *et al.*, 1999; Ng, 2000);

- c) Zona fetal interna: principal produtora de DHEA e DHEA-S, os quais são aromatizados em estrogênios pelos trofoblastos da placenta. (Ng, 2000). A zona fetal é uma estrutura transitória, após o nascimento é atrofiada e a adrenal é remodelada, sendo então substituída pela zona definitiva, que constitui o córtex adrenal com suas três camadas: glomerular, fascicular e reticular (Spencer *et al.*, 1999).

A placenta, paradoxalmente, é estimulada pelos glicocorticoides adrenais à liberação do CRH placentário, que tem características idênticas às do CRH hipotalâmico e estimula a produção de ACTH pela hipófise fetal. Consequentemente perpetua o aumento na secreção de cortisol, fundamental no final da gestação. Para que ocorra a adaptação adequada dos RN à vida extrauterina e para produção suficiente de cortisol endógeno, deve haver desenvolvimento adequado da esteroidogênese no córtex da adrenal fetal. Assim, há uma remodelação do córtex adrenal que se inicia logo após o nascimento e por isso os RN de termo não apresentam insuficiência adrenal durante este período. Os RN prematuros e enfermos, entretanto, têm incapacidade potencial de secretar glicocorticoides induzida pelo *stress* (Ng, 2000).

Na Figura 2 pode-se observar o desenvolvimento da adrenal durante o período pré e pós-natal.

FIGURA 2 – EMBRIOGÊNESE E DESENVOLVIMENTO ADRENAL



O uso de corticosteroides no período antenatal pode suprimir o eixo HHA fetal. Este efeito é evidenciado com o uso crônico de múltiplas doses (Spencer *et al.*, 1999). O uso de uma única ou poucas doses de dexametasona não apresenta efeito supressivo em longo prazo no eixo HHA nos RN pré-termos e de muito baixo peso (Ng *et al.*, 1997; Ng, 2000; Nordenström *et al.*, 2001).

## 2.2 HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA

O termo Hiperplasia Adrenal Congênita engloba um grupo de doenças autossômicas recessivas decorrentes de deficiência de uma ou mais das diferentes enzimas envolvidas na síntese do cortisol (Stewart, 2016).

Como consequência da deficiência de cortisol, há redução do efeito de retroalimentação negativo no eixo HHA, aumento da secreção de ACTH, hiperplasia adrenal cortical e aumento dos precursores esteroides à montante do defeito enzimático. Dependendo da via esteroidogênica envolvida, há alteração na secreção de mineralocorticoide e de andrógenos, com aumento da síntese de hormônios independentes da via afetada (White, 2009; Speiser *et al.*, 2010; Stewart, 2016).

## 2.3 HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-HIDROXILASE

Aproximadamente 95% de todos os casos de HAC devem-se à deficiência da enzima 21 hidroxilase (21-OH) em virtude de alterações estruturais e funcionais do gene *CYP21A2*, responsável pela codificação daquela enzima (Ishii *et al.*, 2015; Stewart, 2016; El-Maouche *et al.*, 2017).

### 2.3.1 Fisiopatologia da Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21 OH

Neste tipo de HAC a produção de cortisol está diminuída e, por consequência, o *feedback* negativo sobre o CRH e o ACTH fica comprometido. Decorrente do estímulo permanente do córtex adrenal ocorre aumento dos

precursores hormonais, em especial dos andrógenos. Dependendo do grau de atividade residual de 21-OH, pode, também, haver prejuízo na produção de aldosterona, com consequente perda de sódio, desidratação e retenção de potássio (Speiser *et al.*, 2010; Ishii *et al.*, 2015; Turcu; Auchus, 2015).

De acordo com o grau de deficiência enzimática e apresentação clínica, a HAC por deficiência de 21-OH é classificada em diferentes formas clínicas.

### 2.3.2 Formas Clínicas da Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH

O quadro clínico varia de acordo com o comprometimento da síntese dos produtos finais (cortisol e aldosterona), com o acúmulo dos seus precursores e, a partir destes, pelo aumento de metabólitos para os quais a síntese hormonal foi desviada (Speiser *et al.*, 2010; Ishii *et al.*, 2015; Turcu; Auchus, 2015).

A HAC-D21OH é classificada em forma clássica, a mais grave, e não clássica, a mais leve e de início tardio. A forma clássica, por sua vez, subdivide-se em forma perdedora de sal (PS), que compreende 75% dos casos e forma virilizante simples (VS), os outros 25% dos casos (Speiser *et al.*, 2010; Miller; Flück 2014; Ishii *et al.*, 2015; Stewart, 2016).

#### a) Forma Perdedora de Sal

A forma mais grave de HAC-D21OH é caracterizada pela incapacidade adrenal em secretar mineralocorticoides (DOC e aldosterona) e glicocorticoides, com desvio da síntese hormonal para o aumento de andrógenos adrenais e acúmulo de 17-OHP, precursor à montante do defeito enzimático. Desta forma os pacientes com a deficiência completa ou quase completa de 21-OH apresentam, nas primeiras semanas de vida, a crise de perda de sal, também conhecida como insuficiência adrenal aguda: vômitos, perda de peso, letargia, sinais de desidratação, hiponatremia, hipercalemia, podendo evoluir para choque e óbito se não houver tratamento em tempo adequado. Em virtude da ineficiência do *feedback* negativo do eixo HHA, a adrenal, intensamente estimulada pelo ACTH, aumenta a síntese de precursores que, por ação de outras enzimas, dão origem a quantidades elevadas de andrógenos, em especial androstenediona e testosterona.

A produção aumentada de testosterona durante a vida intrauterina leva à virilização, em diferentes graus, da genitália externa do feto feminino. Assim, as meninas com a forma clássica de HAC-21OHD apresentam distúrbio de diferenciação sexual ao nascimento, com graus variados de ambiguidade genital, enquanto os meninos podem apresentar, ao nascimento, alterações mais discretas e muitas vezes imperceptíveis. No feto masculino o excesso de testosterona geralmente não é percebido, pois já existe normalmente produção de testosterona e di-hidrotestosterona pelos testículos; entretanto não é incomum a ocorrência de casos de aumento do tamanho peniano e hiperpigmentação de bolsa escrotal (Speiser *et al.*, 2010). Deste modo, os RN do sexo feminino apresentam um sinal de alerta para a HAC, possibilitando intervenção terapêutica e prevenção da crise de perda de sal. Já os do sexo masculino correm um enorme risco de desenvolver insuficiência adrenal aguda, cujo diagnóstico é mais difícil e tratamento será feito numa fase mais adiantada do processo, ou até mesmo não será feito e, por consequência, com maior taxa de mortalidade no período neonatal (Speiser *et al.*, 2010; Ishii *et al.*, 2015).

A virilização da genitália feminina é classificada em diversos graus: desde hipertrofia isolada de clitóris até uma genitália com aspecto muito semelhante à masculina, apenas sem a presença de gônadas palpáveis na bolsa ou no canal inguinal. (Miller; Flück 2014). Este fato pode levar ao erro na identificação do sexo do RN, com graves consequências psicossociais e também problemas legais (Ishii *et al.*, 2015). Andrea Prader classificou a virilização da genitália externa dos RN do sexo femininos portadores de HAC em vários graus (de I a V). Esta classificação é utilizada mundialmente, inclusive para outros distúrbios da diferenciação sexual além da HAC.

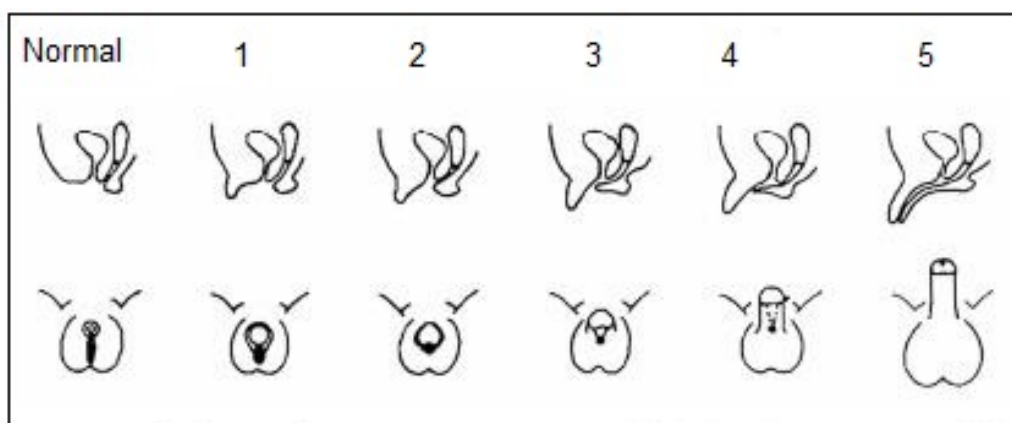
- Prader I: aumento isolado do clitóris, indicando que a virilização tenha ocorrido após a 20ª semana de vida intrauterina;
- Prader II: aumento do clitóris associado a um introito vaginal em forma de funil, podendo visualizar-se aberturas uretral e vaginal distintas, indicando virilização iniciada com 19 semanas de vida intrauterina;
- Prader III: aumento de clitóris associado a um introito profundo, em forma de funil, com a uretra esvaziando-se na vagina, como um falso

seio urogenital. Há vários graus de fusão lábio escrotal indicando uma virilização ocorrida com 14-15 semanas de vida intrauterina;

- Prader IV: clitóris fálico com abertura urogenital em forma de fenda na base do falo, indicando virilização ocorrida com 12-13 semanas de vida intrauterina;
- Prader V: fusão lábio escrotal completa e uretra peniana, indicando virilização ocorrida com 11 semanas de vida intrauterina. (Prader, 1954<sup>1</sup>; *apud* Guerra-Junior; Maciel-Guerra, 2007).

A Figura 3 ilustra as imagens dos diversos graus de virilização da genitália externa e interna segundo a classificação de Prader.

FIGURA 3 - CLASSIFICAÇÃO DE PRADER:



FONTE: Guerra-Junior; Maciel-Guerra (2007)

#### b) Forma Clássica Virilizante Simples

Nesta forma não há deficiência de mineralocorticoides, apenas de glicocorticoide e excesso de síntese de andrógenos. Não se verifica crise de perda de sal, porém há produção deficiente de cortisol, e da mesma forma que na anteriormente descrita, há falha no sistema de retroalimentação hipofisário com excesso de ACTH e desvio da rota hormonal para a produção excessiva de

---

<sup>1</sup> PRADER, A. Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms. **Helv Paediatr Acta**, v. 9, n. 3, p. 231-48, Jul 1954. ISSN 0018-022X

andrógenos. Os sinais e sintomas predominantes estão relacionados com o excesso de andrógenos circulantes, muitas vezes em menor intensidade que na forma perdedora de sal (Ishii *et al.*, 2015);

c) Forma não clássica ou tardia

Esta forma é a mais comum da deficiência de 21 OH, com prevalência de cerca de um caso em 1.000 indivíduos (Finkelstein *et al.*, 2012; El-Maouche *et al.*, 2017) a 1:2.000 casos (White, 2009). Não há deficiência de mineralocorticoides ou glicocorticoides e o grau de hiperandrogenismo é menos intenso. Os pacientes são assintomáticos ao nascimento e as manifestações clínicas ocorrem mais tardiamente, na infância, adolescência e até na vida adulta. Pode-se verificar pubarca precoce, avanço da idade óssea, hirsutismo e, nas mulheres, síndrome dos ovários policísticos (Miller; Flück 2014).

### 2.3.3 Diagnóstico da Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH

A deficiência clássica de 21 OH caracteriza-se pela elevação do metabólito imediatamente anterior à enzima, a 17-OHP. Geralmente na forma clássica a medida de 17-OHP por radioimunoensaio (RIA) evidencia valores acima de 10.000 ng/dL em crianças afetadas, enquanto em crianças normais geralmente está abaixo de 200 ng/dL (Speiser *et al.*, 2010; Turcu; Auchus, 2015). O nível de elevação de 17-OHP correlaciona-se com a gravidade da doença (Speiser *et al.*, 2010; Turcu; Auchus, 2015). Outros hormônios também podem estar elevados na HAC-D21OH, tais como progesterona, androstenediona e testosterona (Speiser; White, 2003).

A atividade de renina no plasma aumentada associada à aldosterona reduzida indica deficiência na produção de aldosterona, e pode diferenciar portadores da forma perdedora de sal daqueles com a forma virilizante simples (Speiser *et al.*, 2010; Nimkarn *et al.*, 1993). Entretanto, a dosagem dos níveis plasmáticos de atividade da renina são dependentes de um grande número de variáveis fisiológicas e farmacológicas, como repouso 30 minutos antes da coleta, uso de frascos congelados e envio refrigerado e imediato da amostra para a análise laboratorial (Rodrigues; Almeida, 2002). Estes fatores comprometem a utilização das

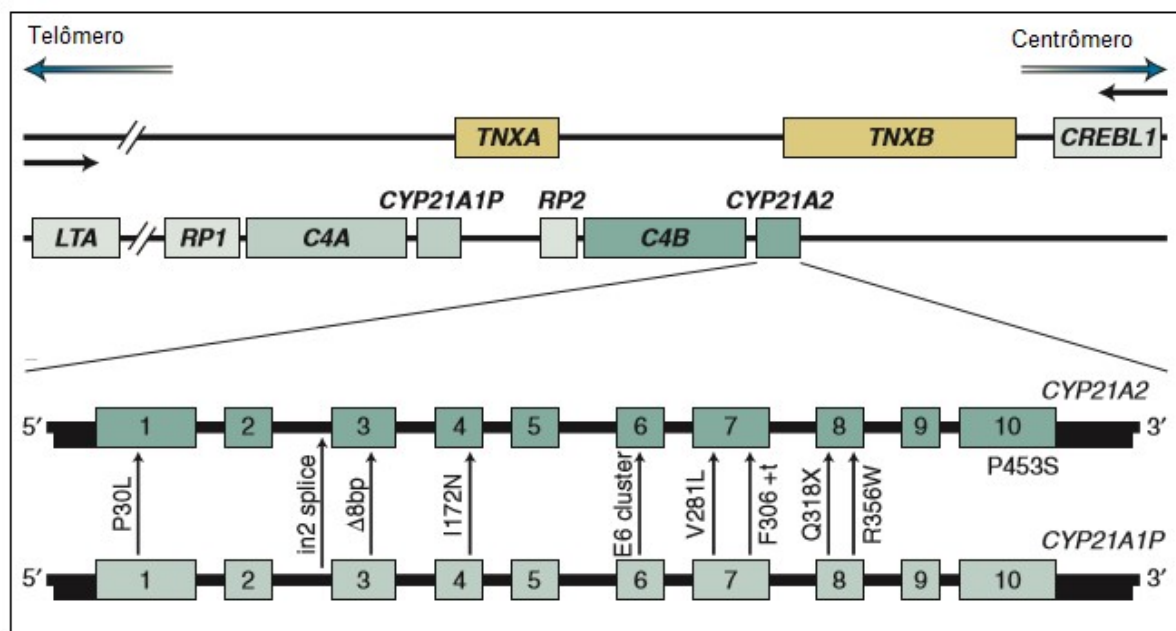
dosagens de atividade de renina plasmática em RN como rotina para diagnóstico da forma perdedora de sal.

#### 2.3.4 Genética da Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH

As causas da deficiência de 21-hidroxilase são mutações no gene que codifica a 21-OH, denominado *CYP21* (*CYP21A2*), localizado no braço curto do cromossomo 6 (6p21.3), dentro do maior complexo de histocompatibilidade HLA classe III. Em uma localização muito próxima e com 98% de coincidência na sequência de nucleotídeos, há um pseudogene, o *CYP21P* (*CYP21A1P*). O *CYP21P* é chamado pseudogene porque não codifica uma proteína funcional devido à presença de várias mutações. A grande semelhança entre o *CYP21A2* e o *CYP21A1P* favorece o emparelhamento inadequado dos cromossomos homólogos durante a meiose, transferindo o material genético inativo do pseudogene para o gene durante a mitose por um processo chamado conversão gênica (Speiser; White, 2003). Em decorrência desta semelhança, uma larga gama de conversões genéticas pode ocorrer. Foram identificadas cerca de 100 diferentes mutações do *CYP21*, a maioria mutações pontuais, com pequenas deleções ou inserções sem repercussão clínica. Outras com deleções parciais ou completas de gene, ocasionando mutações com inativação completa ou parcial da atividade da enzima 21-OH (White; Speiser, 2000; Stewart, 2016; Miller; Flück 2014). Atualmente estas mutações podem ser identificadas com técnicas de rastreamento, como reação de polimerização em cadeia (PCR) alelo-específico (White; Speiser, 2000; Mello *et al.*, 2002). A Figura 4 ilustra a estrutura do gene *CYP21A2* e sua semelhança com o pseudogene *CYP21A1P*, e as mutações mais comumente encontradas.



FIGURA 4 - ESTRUTURA DO GENE *CYP21A2*, PSEUDOGENE NÃO FUNCIONAL *CYP21A1P* E AS MUTAÇÕES MAIS COMUNS



FONTE: adaptado de Stewart (2008)

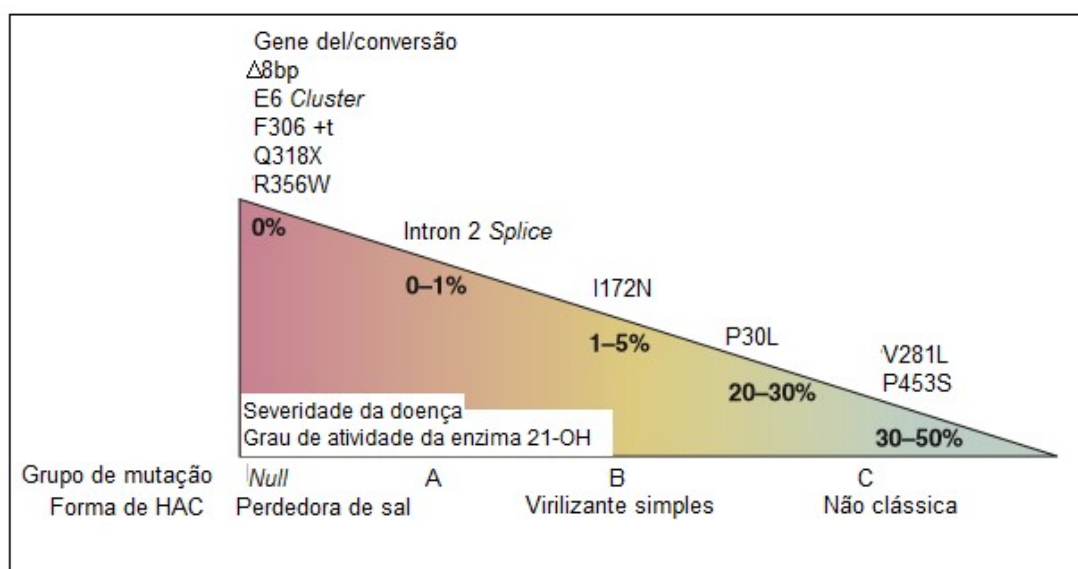
A associação genótipo e fenótipo foi bastante estudada por Speiser; White (2000), que agruparam as mutações em três categorias de acordo com o nível de atividade enzimática:

- Mutações *nonsense* ou deletérias (*null*), com total ablação da atividade da enzima, causadas por alteração da matriz de leitura ou dos sítios de *splicing* ou por criarem *códons* de parada de leitura, frequentemente associadas com as formas perdedoras de sal;
- Mutações *missense*, enzima com 1 a 2% de atividade normal, capaz de sintetizar aldosterona, característica encontrada em pacientes com a forma virilizante simples;
- Mutações *missense*, com atividade enzimática maior que 20%, associadas à forma não clássica.

Os indivíduos com HAC-D21OH apresentam, geralmente, mutações diferentes em cada um dos alelos (heterozigotos compostos), sendo mais raramente homozigotos para uma mesma mutação. Em um heterozigoto composto, a forma clínica é conferida pelo alelo com menor comprometimento da atividade enzimática,

que favorece a atividade residual da enzima (Speiser *et al.*, 2010). Portanto, indivíduos portadores de duas mutações graves (grupo A) apresentam principalmente a forma perdedora de sal; portadores de genótipo grave/moderado ou duas mutações moderadas (grupo B), a forma virilizante simples; e indivíduos com genótipo grave/leve, moderado/leve ou duas mutações leves (grupo C), a forma não clássica. (White; Speiser, 2000; Mello *et al.*, 2002; Corrêa e Bachega, 2003; Bachega *et al.*, 2004). A Figura 5, adaptada de Stewart (2008), ilustra a correlação genótipo fenótipo na HAC-D21OH.

FIGURA 5 - ASSOCIAÇÃO GENÓTIPO FENÓTIPO NA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH



FONTE: adaptado de Stewart (2008)

Bachega *et al.* (2004) verificaram a associação de genótipo com o fenótipo na população brasileira, e a gravidade do genótipo se associou diretamente com níveis mais elevados de 17-OHP e de testosterona (Mello *et al.*, 2002). Evidenciaram que as 9 mutações de ponto mais frequentes estão presentes em 80 a 85% dos alelos da população, e foi semelhante em dois estudos populacionais brasileiros. As mutações mais encontradas foram: I2 *splice* (substituição de adenina por guanina no intron 2), I172N (substituição de timina por adenina no exon 4) e V281L (substituição de guanina por timina no exon 7), associadas significativamente com as formas perdedora de sal, virilizante simples e não clássica, respectivamente (Bachega *et al.*, 1998; Paulino *et al.*, 1999). Em 2016 foi publicado um novo estudo avaliando o

genótipo de 480 brasileiros com HAC. Observaram que as nove mutações de ponto anteriormente descritas, as mais frequentes nesta população foram IVS2-13A/C>G, I172N e V281L e que 82,9% das mutações envolveram pseudogene. Porém oito novas ou raras mutações foram identificadas. A correlação fenótipo-genótipo foi de 97,3%, e também houve correlação significativa entre os níveis de 17-OHP e o genótipo. Porém, ao avaliar a virilização da genitália externa das RN, observaram grande variedade fenotípica, e o genótipo não evidenciou boa correlação (De Carvalho, 2016). No Quadro 1 estão descritas nove mutações, localização, atividade de enzima e formas clínicas mais comuns.

QUADRO 1 - MUTAÇÕES MAIS FREQUENTES NO GENE *CYP21*, LOCALIZAÇÃO DAS MESMAS E REPERCUSSÃO CLÍNICA.

Mutação	Localização	Atividade da enzima	Forma clínica
Pro30Leu	Exon 1	30-60%	NC
I2 splice	Intron 2	Mínima	PS/VS
Del 8pb	Exon 3	0%	PS
Ile172Asn	Exon 4	3-7%	VS
Cluster	Exon 6	0%	PS
Val281Leu	Exon 7	20-50%	NC
Inserção de T	Exon 7	0%	PS
Gli318 stop	Exon 8	0%	PS
Arg356Trp	Exon 8	2%	PS/VS

FONTE: Mello *et al.* (2002)

NOTA: PS: Forma Perdedora de Sal, VS: forma Virilizante Simples, NC: Forma Não Clássica

Na prática clínica, as aplicações do estudo molecular do gene *CYP21* objetivam o aconselhamento genético a pacientes e pais de pacientes portadores de HAC-D21OH, o diagnóstico pré-natal das gestações de risco para as formas clássicas da doença, a diferenciação entre indivíduos com a forma não clássica e heterozigose e em parceiro de paciente com qualquer forma clínica, para saber a probabilidade de gerarem filhos com a forma clássica da doença (Mello *et al.*, 2002, Soriano Guillén *et al.*, 2011).

### 2.3.5 Tratamento da Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH

Os objetivos do tratamento são: repor a deficiência hormonal, inibir a produção excessiva de ACTH e CRH pela hipófise e hipotálamo, respectivamente, e assim, normalizar a produção dos andrógenos adrenais, consequentemente reduzindo a virilização, otimizando o crescimento, preservando a estatura final e protegendo a fertilidade (Speiser; White, 2003; Marumudi *et al.*, 2013). O tratamento da HAC-D21OH baseia-se na reposição dos hormônios deficientes, glicocorticoide associado ou não a mineralocorticoide nas formas clássicas virilizante simples e perdedora de sal.

Nas crianças o glicocorticoide indicado é a hidrocortisona via oral, na dose inicial de 10 a 25 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal por dia, dividido em três doses, com a intenção de reduzir rapidamente a elevação de androgênios. Após a estabilização do quadro a dose deve ser titulada com dados clínicos e laboratoriais, sempre buscando a menor dose que proporcione o melhor controle da doença. O comprimido deve ser triturado e diluído em pequena quantidade de água ou leite materno no momento da administração (Speiser; White, 2003; Marumudi *et al.*, 2013). A hidrocortisona via oral, não disponível no mercado brasileiro, é preferível em relação a outros glicocorticoides. O *Guideline* da *Endocrine Society* contraindica o uso de fórmulas manipuladas de hidrocortisona por não apresentarem estabilidade e bioequivalência, assim como o uso de glicocorticoides de alta potência e longa duração como prednisolona e dexametasona, por apresentarem efeitos deletérios sobre o crescimento (Speiser *et al.*, 2010).

A reposição de mineralocorticoide é crucial nos casos da forma clássica perdedora de sal. Pacientes com a forma clássica virilizante simples, por definição, secretam quantidade adequada de aldosterona, entretanto, também podem se beneficiar do uso de mineralocorticoide, especialmente no período neonatal, incrementando o bloqueio do excesso de ACTH (Clayton *et al.*, 2002; Speiser; White, 2003; Speiser *et al.*, 2010; Marumudi *et al.*, 2013). A fludrocortisona é o mineralocorticoide utilizado, na dose de 0,05 a 0,3 mg/dia inicialmente, passando para 0,05 a 0,2 mg/dia como manutenção, sempre em dose única via oral. A necessidade de continuidade e de ajuste de dose do mineralocorticoide deve ser baseada na avaliação da pressão sanguínea e na dosagem de atividade de renina.

Os ajustes devem ser de 0,05 a 0,1 mg, pois dose excessiva de fludrocortisona também pode causar retardo do crescimento e hipertensão arterial (Clayton *et al.*, 2002; Speiser; White, 2003).

Além dos medicamentos recomenda-se também a suplementação de sódio via oral, na dose de 1 a 3 g de cloreto de sódio (sal de cozinha), fracionada ao longo do dia nos lactentes, pois o leite materno e as fórmulas lácteas infantis têm oferta inadequada de sal. Crianças maiores podem receber oferta de sódio nas refeições e não precisam suplementar sódio (Speiser; White, 2003; Speiser *et al.*, 2010; Marumudi *et al.*, 2013).

Em situações de estresse físico, como febre acima de 38,3°C, vômitos, infecções, traumas ou cirurgias, as crianças saudáveis respondem com aumento na liberação de cortisol. O paciente com deficiência de cortisol não tem capacidade de realizar este incremento, e pode desenvolver insuficiência adrenal (Charmandari *et al.*, 2001; Speiser *et al.*, 2010). Na crise de insuficiência adrenal, também chamada crise de perda de sal, ocorre vômito, diarreia, desidratação, hiponatremia, hipercalemia, e o paciente pode evoluir para choque e óbito. Para evitar esta situação clínica grave, a dose de glicocorticoide via oral deve ser triplicada em situações de estresse físico (Clayton *et al.*, 2002; Marumudi *et al.*, 2013). Estresse mental ou emocional como, por exemplo, ansiedade por provas escolares, doenças menos graves e exercícios físicos, não requerem aumento da dose (Clayton *et al.*, 2002; Speiser *et al.*, 2010). Na impossibilidade de receber medicamento via oral (vômitos, jejum prolongado) recomenda-se utilizar a via intramuscular (IM) ou endovenosa (EV). Todos os pacientes com HAC-D21OH devem portar uma carta ou outro indicativo de alerta quanto à possibilidade de crise de perda de sal (Speiser *et al.*, 2010). O tratamento da crise deve ser feito inicialmente com hidrocortisona IM ou EV em dose de ataque, seguida dose de manutenção, pelo tempo necessário até a melhora clínica. As doses recomendadas estão disponíveis no Quadro 2.

Glicocorticoides em excesso costumam resultar em retardo de crescimento, ganho de peso maior que o esperado, hipertensão arterial, além de outros efeitos colaterais, como estrias vinhosas e osteopenia, características de Síndrome de Cushing, por este motivo os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados (Speiser; White, 2003; Speiser *et al.*, 2010). Glicocorticoides em doses abaixo do necessário para tratamento resultam em insuficiência adrenal e excesso de produção de androgênios e aceleração da maturação óssea, com prejuízo na

estatura final (Speiser *et al.*, 2010; Marumudi *et al.*, 2013). O monitoramento do tratamento medicamentoso deve ser feito com avaliações clínicas e laboratoriais periódicas, como medidas auxológicas, desenvolvimento neuropsicomotor, sinais de virilização da genitália, pilificação e acne. Dosagem de 17-OHP, androstenediona, testosterona são os melhores indicadores para adequação das doses de glicocorticoide (Speiser *et al.*, 2010). Renina, aldosterona, sódio, potássio são exames laboratoriais que auxiliam na titulação das doses dos medicamentos (Clayton *et al.*, 2002). A medida de ACTH não é útil para diagnóstico e nem para ajuste do tratamento dos pacientes com HAC, pois, mesmo quando estão com o tratamento em dose adequada, geralmente apresentam uma discreta elevação nos níveis de ACTH (Speiser *et al.*, 2010). Após os dois anos de idade, as crianças devem também realizar radiografia para avaliação da idade óssea anualmente, e monitorá-la cuidadosamente relacionando-a ao crescimento linear (Speiser; White, 2003; Speiser *et al.*, 2010).

QUADRO 2 - DOSES DE ATAQUE E MANUTENÇÃO DE HIDROCORTISONA PARA PROFOLAXIA E TRATAMENTO DA CRISE DE PERDA DE SAL

IDADE	DOSE DE ATAQUE	DOSE DE MANUTENÇÃO
Menores de 3 anos	25 mg	25-30 mg/dia
3 a 12 anos	50 mg	50-60 mg/dia
Adultos e Adolescentes	100 mg	100 mg/ dia

FONTE: Clayton *et al.* (2002); Speiser *et al.* (2010).

As meninas com virilização da genitália externa muitas vezes requerem cirurgia para correção. A alteração da genitália é um fator de estresse familiar importante, assim como o diagnóstico de uma doença crônica. Desta forma, o tratamento e acompanhamento da HAC-D21OH deve ser feito por uma equipe interdisciplinar, compondo a equipe endocrinologista pediátrico, cirurgião pediátrico experiente, geneticista, psicólogo e assistente social (Clayton *et al.*, 2002; Speiser; White, 2003; Speiser *et al.*, 2010).

## 2.4 TRIAGEM NEONATAL

Segundo Aurélio Buarque de Holanda Ferreira (2002), triagem significa escolha, seleção. Triar em saúde pública, portanto, é identificar em uma população assintomática, indivíduos que estão em risco de desenvolver uma doença e que se beneficiam com uma investigação, uma ação preventiva ou ação terapêutica imediata (Botler *et al.*, 2010; Brasil, 2014).

O objetivo da TN é identificar doenças potencialmente graves, relativamente prevalentes e tratáveis, ou controláveis, em crianças recém-nascidas com aspecto inicialmente saudável (Botler *et al.*, 2010; Pourfarzam; Zadhoush, 2013). O atraso no diagnóstico e tratamento destas doenças leva a sequelas, distúrbios neurológicos, retardo mental ou óbito. A TN baseia-se na realização de testes laboratoriais nos primeiros dias de vida do RN, permitindo o início do tratamento dos casos identificados em um período de tempo oportuno evitando as consequências graves da doença (Botler *et al.*, 2010).

### 2.4.1 Objetivos da Triagem

Em 1968, Wilson e Jungner publicaram princípios para detecção precoce de doenças, que sugerem critérios para a triagem:

1. a doença deve ser um grave problema de saúde;
2. deve haver um tratamento aceitável para os pacientes com a doença identificada;
3. o diagnóstico e o tratamento precisam ser viáveis e disponíveis;
4. deve haver um período latente ou início sintomático reconhecível;
5. deve haver um teste adequado;
6. o teste deve ser aceitável para a população;
7. a história natural da doença, incluindo o desenvolvimento de latente para doença declarada, deve ser adequadamente compreendida;
8. deve haver um consenso a respeito de quem deve ser tratado como paciente;

9. o custo de detecção dos casos (incluindo diagnóstico e tratamento de pacientes diagnosticados) deve ser economicamente equilibrado em relação a possíveis despesas com assistência médica como um todo;
10. a detecção de casos deve ser um processo contínuo e não um projeto esporádico (Wilson; Jungner, 1968).

A importância do diagnóstico e, conseqüentemente, o tratamento precoce para o indivíduo e para a sociedade deve ser considerado. Algumas doenças, mesmo raras, têm tratamento que pode prevenir sérias conseqüências se diagnosticadas em tempo hábil. Sequelas neurológicas, físicas e até mesmo óbito podem ser evitados se houver o conhecimento da doença antes da apresentação clínica.

Em 1974, Frankenburg revisou os critérios para triagem de doenças, pois considerou que a triagem sem o conhecimento adequado poderia ser mais maléfica que benéfica (Van Der Kamp; Wit, 2004). Os critérios usados para definir quais doenças precisam ser incluídas em um programa de TN, segundo Frankenburg são oito:

1. Importância do problema: a doença deve ser um problema sério de saúde e a detecção precoce deve ter um impacto positivo na sua morbidade e mortalidade;
2. Prevalência: a condição deve ser relativamente comum;
3. Critérios aceitos para o diagnóstico: deve ser possível distinguir indivíduos normais de afetados o mais precisamente possível;
4. Tratável ou controlável: deve ser possível reverter ou amenizar o progresso da doença. Em certas doenças hereditárias não tratáveis, a triagem oferece a oportunidade de planejamento familiar;
5. Vantagem do tratamento precoce: os pacientes devem ser identificados antes de o diagnóstico ser suspeitado clinicamente;
6. Tempo adequado entre a triagem e o tratamento: deve haver tempo suficiente entre o tempo do teste de triagem e o tempo ideal para o início do tratamento;



7. Viabilidade de diagnóstico e tratamento: deve haver fundos suficientes, instalações e pessoal disponíveis para o diagnóstico e tratamento de todos os indivíduos com teste de triagem positivo;
8. Custo do programa: os custos para encontrar os indivíduos afetados devem ser economicamente equilibrados com os benefícios (Frankenburg, 1974).

Os testes de TN não são diagnósticos. Eles identificam, em uma população de RN, quais são aqueles que podem ter uma doença. Para que a TN seja realizada, é necessário que exista um teste adequado, com alta sensibilidade (capacidade de identificar corretamente aqueles indivíduos que têm a doença, sem ou com pouquíssimos falsos negativos) e razoável especificidade (capacidade de identificar corretamente aqueles indivíduos que não têm a doença, com poucos falsos positivos) (Leão; Aguiar, 2008).

Triagem neonatal não é simplesmente a realização de dosagens de metabólitos no sangue, nem somente a identificação dos indivíduos suspeitos de ter uma doença. É um sistema de cinco etapas, geralmente organizado e conduzido pelo sistema público de saúde (Leão; Aguiar, 2008; Brasil, 2016).

A primeira etapa é o teste de triagem *per se*. O objetivo é a cobertura de todos os RN e, para tal, os papéis do obstetra e do pediatra são fundamentais na conscientização dos pais a respeito dos benefícios e riscos da triagem e garantia de que esta seja realizada de maneira e idade adequadas. A segunda etapa é a busca ativa, isto é, o acompanhamento dos resultados e a localização do RN, principalmente aquele com o teste alterado. Esta busca, com a comunicação do resultado alterado, deve acontecer o mais rapidamente possível para que seja realizada a terceira etapa, a dos testes confirmatórios. Estes testes variam conforme a doença e têm o objetivo de diferenciar os resultados verdadeiros positivos daqueles falsos positivos. A quarta etapa consiste no tratamento adequado para cada doença, acompanhamento por equipe interdisciplinar e aconselhamento genético. A quinta etapa é a avaliação periódica de todas as etapas do sistema, com a validação dos testes utilizados, verificação da eficiência da busca ativa e dos benefícios da triagem para os pacientes e para a sociedade (Kaye *et al.*, 2006; Leão; Aguiar, 2008).

#### 2.4.2 Histórico e Evolução da Triagem Neonatal

O primeiro programa de TN foi proposto pelo Dr. Robert Guthrie em 1963. Ele desenvolveu um método para pesquisa de Fenilcetonúria a partir de sangue seco em papel filtro. A doença contemplava perfeitamente os critérios para inclusão em um programa de triagem. O tratamento com dieta isenta de fenilalanina já era conhecido na época, porém, quando iniciado após o início dos sintomas, não era capaz de reverter os danos neurológicos. O objetivo era identificar os pacientes e iniciar o tratamento antes do desenvolvimento dos sintomas (Leão; Aguiar, 2008; Pourfarzam; Zadhoush, 2013). Em 1974, em Quebec, Dr. Jean Dussault iniciou o primeiro programa de triagem para Hipotireoidismo Congênito, com a dosagem de tiroxina em sangue total seco em papel filtro (Dussault, 1999).

Estados Unidos e Canadá, apesar de não possuírem políticas federais para TN, a cobertura em 2010 foi de 100% (Ford, 2014). Nos Estados Unidos as leis estaduais tornam a TN obrigatória e responsabilidade de saúde pública, e não há informação sobre a cobertura global no país. Os exames são custeados em parte por seguros de saúde, e o governo tem participação variável nos diversos estados. No Canadá, apenas uma província (Saskatchewan) possui lei que torna a TN obrigatória para Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito, não há estratégia nacional e o governo não tem participação nos programas de TN (Botler *et al.*, 2010). A maioria dos dados disponíveis referentes à TN na Europa é de 2007. A cobertura é próxima de 100% na maior parte do continente, com exceção da Bósnia e Romênia, cujos dados são de 2004 e a cobertura era <50%. Na África, apenas o Egito tem PNTN, com cobertura de 94% em 2009. Nos demais países a triagem é regional e não há dados sobre a cobertura como um todo. Na Ásia, a cobertura varia de próximo a 100% em países como Georgia, Emirados Árabes, Japão e Hong Kong a próximo de 1% no Paquistão, Índia e Indonésia. Na Oceania, apenas Austrália e Nova Zelândia possuem PNTN, com cobertura de 100% (Ford; Lafranchi, 2014).

Na América Latina há enorme variabilidade das doenças pesquisadas e da cobertura da TN como um todo, chegando a 99% no Chile, 99,9% no Uruguai 98,9% em Porto Rico, 98,8% na Costa Rica e 99% de cobertura em Cuba. Por outro lado, no ano de 2012, a TN abrangia percentuais muito baixos da população em alguns países, como por exemplo, Peru, com <10%, Nicarágua 6%, Bolívia <20% e 12,5 %

na Venezuela. A maioria dos países possui um programa nacional para a realização da TN, mantidos pelo governo, como Chile, Brasil e Uruguai (Ford; Lafranchi, 2014). Em outros países os programas são em parceria com seguradoras de saúde e organizações não governamentais, como na Argentina, Paraguai e Costa Rica (Borrajo, 2007).

No Brasil, o Dr. Benjamim José Schmidt introduziu a TN inicialmente em um laboratório privado na década de 60. Posteriormente em 1976, na Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de São Paulo, iniciou um programa de TN para Fenilcetonúria e, em 1980, adicionou a triagem para hipotireoidismo congênito (De Carvalho *et al.*, 2007; Leão; Aguiar, 2008). A partir de então, programas de TN foram implantados em outros estados, a partir de iniciativas individuais e descentralizados, incluindo laboratórios privados, com pesquisa de diversas doenças.

Para o Ministério da Saúde (MS), uma condição nosológica representa um problema de saúde pública quando tem as seguintes características: magnitude (doenças com alta incidência, prevalência, mortalidade e anos potenciais de vida perdidos), transcendência (severidade, letalidade, potenciais sequelas, relevância social, relevância econômica) e vulnerabilidade. As doenças diagnosticadas pela TN têm magnitude relativamente pequena, porém, com elevada transcendência em todos os aspectos, com potencial mórbido, incapacitante, causador de sequelas com severidade, relevância social e econômica indiscutível e vulnerabilidade (Botler *et al.*, 2010).

Em 1990, o Estatuto da Criança e do Adolescente (lei 8069/1990) determinou a TN como obrigatória. Em 1992 o MS reafirmou esta obrigatoriedade na portaria 22, definindo a Fenilcetonúria e o Hipotireoidismo Congênito como doenças que deveriam estar incluídas na pesquisa (De Carvalho *et al.*, 2007; Leão; Aguiar, 2008). Nesta época o governo financiava apenas os testes de triagem, não havia comprometimento com o tratamento e o acompanhamento dos casos detectados (Botler *et al.*, 2010).

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) foi criado em 6 de junho de 2001 pelo MS, por meio da portaria 822 (Brasil, 2001). Esta portaria eleva a TN a um programa de saúde pública, coordenado pelo MS com o Grupo de Assessoramento Técnico (GAT) em Triagem Neonatal e atuando em parceria com laboratórios públicos e privados. Os objetivos iniciais do PNTN foram: atingir 100%

de cobertura dos RN do país, aumentar o número de doenças triadas, incluindo as pesquisas para Fibrose Cística e Hemoglobinopatias, e garantir que todas as cinco etapas recomendadas para um programa de TN fossem contempladas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (Brasil, 2001; Botler *et al.*, 2010). Posteriormente, em 2012, a portaria nº 2.829 acrescentou as triagens para Deficiência de Biotinidase e Hiperplasia Adrenal Congênita (Brasil, 2012a).

A TN biológica é a realização de dosagens de metabólitos em gotas de sangue total coletadas em papel filtro no período neonatal, isto é, antes dos primeiros 30 dias de vida. A época recomendada da coleta é entre o terceiro e o quinto dia de vida do RN. Está em fase de avaliação, pelo MS, a proposta de reformulação do PNTN, para a inclusão de triagens clínicas: Triagem Neonatal Ocular - TNO, Teste do Reflexo-Vermelho “teste do olhinho”; Triagem Neonatal Auditiva-TNA “teste da orelhinha”; e Triagem para Cardiopatia Congênita, “teste do coraçãozinho” (Brasil, 2016). Em alguns locais do país estas triagens já são realizadas, porém não como parte do PNTN.

O PNTN precisou ser adequado à realidade de um país com dimensões continentais e diversidades culturais, sociais e econômicas como o Brasil. Para possibilitar a implantação do programa, o MS credenciou, em cada estado, Serviços de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) (De Carvalho *et al.*, 2007; Botler *et al.*, 2010). Todo SRTN, deve contar, em suas próprias instalações, com Ambulatório Multidisciplinar Especializado e este deve ter uma equipe multidisciplinar mínima, composta de médico pediatra, médico endocrinologista pediátrico, nutricionista, psicólogo; assistente social (Brasil, 2001). Deverá contar, adicionalmente, com uma rede de serviços complementares. No caso das Doenças Falciformes e Outras Hemoglobinopatias, poderá manter um acordo operacional com outros serviços (como Hemocentros, por exemplo) para o acompanhamento e tratamento destas doenças. Esta mesma situação é válida para a Fibrose Cística, HAC e Deficiência de Biotinidase (Brasil, 2012). Devido aos diferentes níveis de organização das Redes Assistenciais existentes nos Estados, variação percentual de cobertura dos RN e diversidade das características populacionais optou-se por implantar o PNTN em fases:

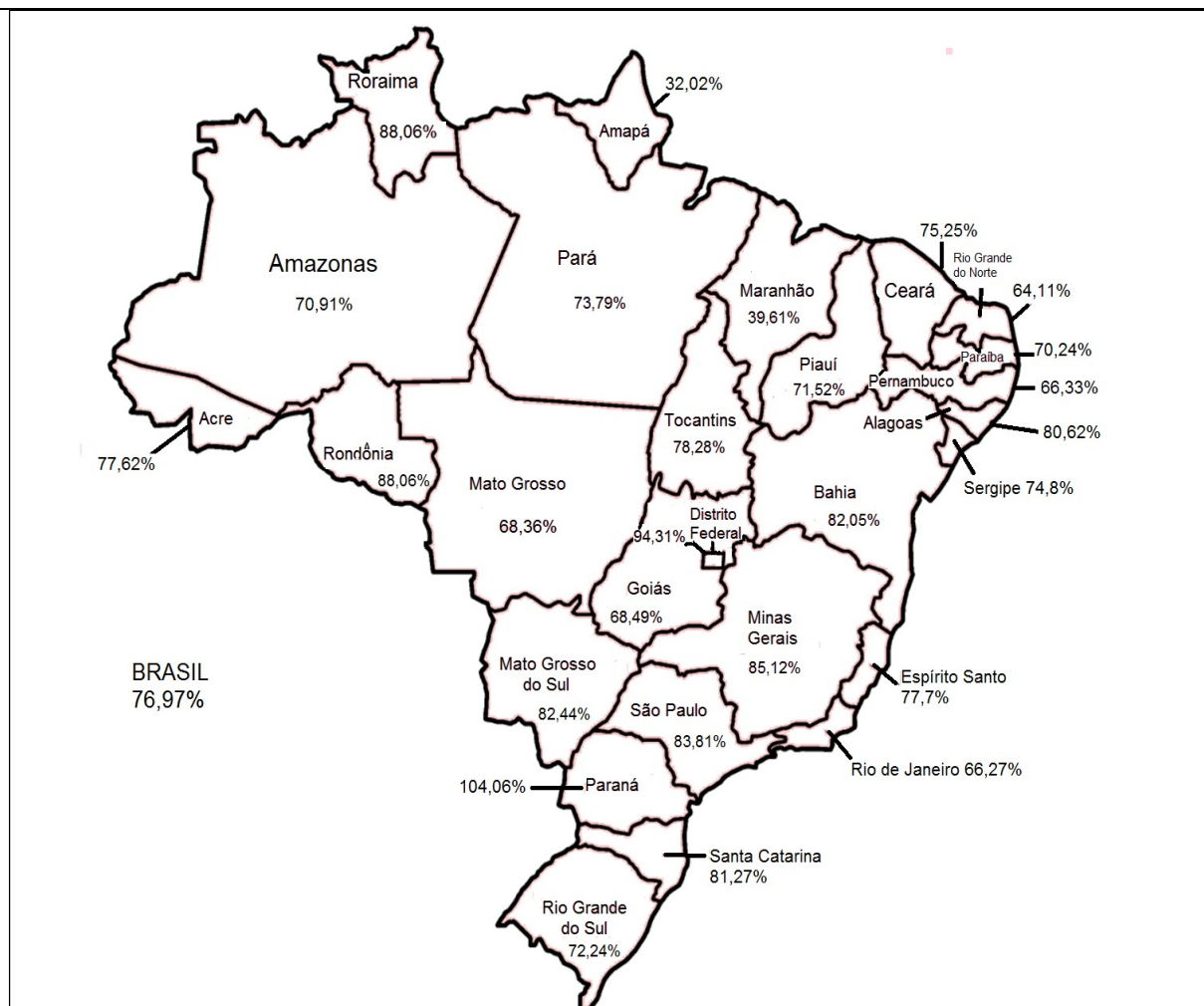
- Fase I – Diagnóstico acompanhamento e tratamento de pacientes com Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito;
- Fase II – Diagnóstico acompanhamento e tratamento de pacientes com as doenças da fase I mais Anemia Falciforme e outras Hemoglobinopatias;
- Fase III – Diagnóstico acompanhamento e tratamento de pacientes com as doenças das fases I e II mais Fibrose Cística;
- Fase IV – Diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com as doenças das fases I, II, III e mais Deficiência de Biotinidase e Hiperplasia Adrenal Congênita (Botler *et al.*, 2010; NUPAD, 2013, Brasil, 2012).

No Brasil, a cobertura do PNTN em 2016 foi de 76,97%. Os dados atualizados do relatório anual do PNTN de 2016, ainda não publicados, fornecidos pela Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados do MS<sup>2</sup>, estão ilustrados na Figura 6.

---

<sup>2</sup> Triagem Neonatal / SAS" <triagemneonatal@saude.gov.br> Dados PNTN [Mensagem de trabalho]. Mensagem recebida por <rosanpe@uol.com.br> 6 set 2017.

FIGURA 6 – COBERTURA DO PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL NOS ESTADOS BRASILEIROS EM 2016



FONTE: Relatório anual do Programa Nacional de Triagem Neonatal, 2016

#### 4.2.3 Triagem Neonatal no Estado do Paraná

No Estado do Paraná o Serviço de Referência para Triagem Neonatal é a Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE). Na década de 80 o Professor Doutor Ehrenfried Othmar Wittig, da UFPR, idealizou a implantação da TN no estado do Paraná e, em parceria com a FEPE, iniciou a pesquisa de Fenilcetonúria em RN. Em 1987 a Lei Estadual n.º 8627/87 (Paraná, 1987) tornou obrigatória a TN no Estado do Paraná; em 1990 iniciou-se a triagem do Hipotireoidismo Congênito, além dos testes confirmatórios, tratamento e acompanhamento dos casos confirmados. Ainda, na década de 90, foi incluída a triagem para Deficiência de Biotinidase. As triagens das Hemoglobinopatias e de

Fibrose Cística foram iniciadas a partir do ano 2000. Quando o PNTN foi criado, pela portaria 822/2001 do MS, a FEPE foi credenciada como SRTN no Paraná, já na fase III. A FEPE, em convênio com a UFPR, foi o primeiro SRTN do Brasil (Nesi-França, 1997; 2006). Desde a década de 90 os atendimentos dos RN com alteração no TTN para Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito e Deficiência de Biotinidase eram realizados na UEP, que mantém atualmente mais de 1000 casos em acompanhamento com Hipotireoidismo Congênito, além dos primeiros pacientes com Deficiência de Biotinidase e dos casos com HAC. Os pacientes com Hemoglobinopatias são acompanhados no Serviço de Hematologia Pediátrica do HC-UFPR e no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR) e os com Fibrose Cística nos serviços de pneumologia pediátrica do HC-UFPR e do Hospital Pequeno Príncipe. Os pacientes com Fenilcetonúria e Deficiência de Biotinidase atualmente são acompanhados no ambulatório multidisciplinar especializado da FEPE. Ressalta-se a importância do suporte hospitalar oferecido a todos os pacientes identificados pela TN. As doenças triadas muitas vezes cursam com complicações agudas e crônicas e são necessários internamentos, procedimentos cirúrgicos e suporte de outras especialidades.

Em 14 de dezembro de 2012 o MS publicou a portaria nº 2.829, incluindo a TN para HAC e pesquisa de Deficiência de Biotinidase (fase IV) e, em 2013, o Paraná foi credenciado para execução da fase IV do PNTN (Brasil, 2012). A triagem para Deficiência de Biotinidase já possuía a rotina de atendimento e confirmação diagnóstica bem estabelecida no Ambulatório Multidisciplinar Especializado na FEPE. Os pacientes com suspeita de HAC são encaminhados para atendimento na UEP.

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (IBGE; IPARDES, 2012), o Estado do Paraná é dividido geograficamente em 10 mesorregiões:

- Noroeste Paranaense;
- Centro Ocidental Paranaense;
- Norte Central Paranaense;
- Norte Pioneiro Paranaense;
- Centro Oriental Paranaense;
- Oeste Paranaense;

- Sudoeste Paranaense;
- Centro Sul Paranaense;
- Sudeste Paranaense;
- Metropolitana de Curitiba.

Criada pelo IBGE, a divisão em mesorregiões tem fins estatísticos e não políticos ou administrativos. Mesorregião é uma subdivisão dos estados brasileiros e congrega vários municípios de uma determinada área geográfica com similaridades econômicas e sociais. No Anexo 1 pode-se observar a localização de cada município quanto às respectivas mesorregiões e o número de nascidos vivos no período deste estudo. Atualmente, a cobertura do PNTN no Paraná, abrange a totalidade do território estadual.

## 2.5 TRIAGEM NEONATAL PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA

### 2.5.1 Histórico da Triagem Neonatal para Hiperplasia Adrenal Congênita

Em 1977, Pang *et al.* desenvolveram e validaram um método para triagem de HAC que consistiu, basicamente, em adaptar a dosagem de 17-OHP por RIA no soro para sangue total coletado em papel filtro. Em 1981, os autores publicaram o primeiro estudo piloto para triagem de HAC em uma população do Alasca, região que apresenta uma alta prevalência de indivíduos portadores de HAC por deficiência de 21-OH (Pang *et al.*, 1977; Pang *et al.*, 1982). Este estudo pioneiro demonstrou um aumento da prevalência de casos de HAC entre os esquimós Yupik do Alasca, de incidência anteriormente descrita de um em cada 490 nascidos vivos, para 1:282. Na mesma pesquisa a incidência na população caucasiana do Alasca foi de 1:13.733 após a triagem, contra 1: 16.836 anteriormente descrita (Pang *et al.*, 1982). A HAC por deficiência de 21 OH preencheu, então, os critérios de Frankenburg para TN de doenças congênitas; isto, porque, além de ser uma enfermidade frequente, tem tratamento bem estabelecido, disponível, cuja instituição precoce previne o óbito (Pang *et al.*, 1982). Após a publicação do trabalho de Pang *et al.* diversos países iniciaram a TN da HAC-D21OH.



No Brasil, como citado anteriormente, a portaria nº 2.829 de dezembro de 2012 incluiu a triagem neonatal da HAC no PNTN (Brasil, 2012a). Entretanto, alguns estados brasileiros já realizavam sistematicamente esta triagem, como Goiás desde 1997 (Silveira *et al.*, 2008a) e Santa Catarina, desde 2002 (Nascimento *et al.*, 2014). Outros estados, como São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Paraná já haviam desenvolvido projetos-piloto para inclusão da pesquisa da HAC na TN (Cardoso *et al.*, 2005; Silveira *et al.*, 2008b; Pezzuti *et al.*, 2014).

### 2.5.2 Objetivos da Triagem Neonatal para Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH

A HAC é um distúrbio que envolve risco de óbito, e espera-se que a triagem aumente a taxa de sobrevivência. Há alguns dados que evidenciam este fato, como por exemplo, o número maior de casos femininos que masculinos em tratamento nos centros especializados antes de iniciar a triagem, e a redução desta diferença após a introdução de métodos de triagem. A doença é autossômica recessiva, e espera-se proporções iguais de casos masculinos e femininos. Porém, as recém-nascidas do sexo feminino apresentam alteração na genitália externa, evidenciando o desequilíbrio hormonal, e de certa forma, protegendo-as ao favorecer o diagnóstico precoce. Já os RN do sexo masculino, com poucos dados que levantem a suspeita clínica da doença, desenvolvem a crise de insuficiência adrenal sem a devida identificação diagnóstica, portanto não recebem o tratamento adequado e vão a óbito em tenra idade (Van Der Kamp; Wit, 2004; Nordenstrom *et al.*, 2005; Votava *et al.*, 2012).

O principal objetivo da TN para HAC-D21OH é evitar óbito por crise de perda de sal não tratada em tempo hábil. O segundo objetivo desta triagem é prevenir hiponatremia e hipercalemia graves. Os pacientes perdedores de sal podem apresentar distúrbios hidroeletrólíticos nos primeiros dias de vida, como sódio abaixo de 125 mmol/L e potássio acima de 6,5 mmol/L. Como consequências, além do potencial risco de óbito, em longo prazo estes pacientes podem desenvolver dificuldades de aprendizagem e distúrbios de comportamento (Honour; Torresani, 2001; Van Der Kamp; Wit, 2004).

Um terceiro benefício é evitar a designação incorreta de sexo. Recém-nascidas do sexo feminino com a forma clássica de HAC podem apresentar graus variados de virilização da genitália externa, desde uma leve clitotromegalia até a aparência masculina quase completa. As meninas muito virilizadas podem receber ao nascimento diagnóstico errôneo de sexo masculino (Van Der Kamp; Wit, 2004). A TN para HAC não tem como objetivo identificar os casos de forma não clássica de deficiência de 21OH, embora possam ocorrer casos suspeitos (Honour; Torresani, 2001; Van Der Kamp; Wit, 2004).

### 2.5.3 Desafios da Triagem Neonatal para Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH

A TN biológica *per se* apresenta uma série de desafios:

- a) determinar a idade ideal para a coleta das amostras de sangue, sem ultrapassar o tempo máximo permitido a fim de evitar complicações para os neonatos afetados;
- b) estabelecer a logística de coleta e envio do material para o laboratório de referência;
- c) atingir a cobertura do estado/país de forma a mais ampla possível;
- d) estabelecer o valor de corte com sensibilidade e especificidade que proporcione o melhor custo-benefício;
- e) realizar busca ativa dos neonatos para avaliação e confirmação diagnóstica;
- f) definir critérios diagnósticos;
- g) provisão de recursos financeiros para oferecer tratamento e acompanhamento aos pacientes;
- h) desenvolvimento de campanhas educativas incluindo profissionais de saúde, classes dirigentes e a população como um todo em relação às doenças triadas;
- i) envolvimento das autoridades sanitárias de todos os níveis;
- j) organização da equipe de coleta e atendimento das necessidades de cada microrregião;

- k) evitar ou prevenir sequelas e riscos inerentes às doenças triadas (Therrell Jr, 2001; Botler *et al.*, 2010).

A TN para HAC-D21OH apresenta características peculiares no que se refere aos valores de corte para convocação para casos suspeitos da doença. Assim, idade gestacional (IG), peso ao nascimento, *stress* neonatal, uso de glicocorticoide pela mãe ou pelo RN e idade na primeira coleta podem interferir nos resultados encontrados, resultando em valores falso-positivos ou falso-negativos de 17-OHP (Hayashi *et al.*; Van Der Kamp; Wit, 2004; Van Der Kamp *et al.*, 2005; Hayashi *et al.*, 2011; Barra *et al.*, 2012). Para minimizar estes problemas, os valores de corte de 17-OHP foram estratificados pelos programas de TN de acordo com o peso do RN e a IG, dependendo da opção de cada serviço (Hayashi *et al.*; Kwon; Farrell, 2000; Van Der Kamp *et al.*, 2005). Alguns programas de triagem realizam mais de uma coleta a fim de reduzir o número de convocações de casos falso-positivos (Therrell *et al.*, 1998; Sarafoglou *et al.*, 2012; White, 2013). Ainda assim, RN prematuros podem necessitar de dosagens seriadas de 17-OHP para diferenciar crianças com resultado falso positivo no TTN daqueles portadores de HAC (Joint LWPES/ESPE CAH Working Group, 2002).

A idade do RN na coleta do TTN também pode alterar os valores de 17-OHP. A coleta precoce (antes de 48 horas de vida) pode resultar em valores elevados de 17-OHP. A presença de hormônios maternos nas primeiras horas de vida e a imaturidade do eixo HHA seriam as possíveis causas da elevação transitória de 17-OHP nas primeiras horas de vida, levando a resultados falso positivos (Van Der Kamp; Wit, 2004; Greaves *et al.*, 2015). No entanto, os RN afetados com a doença podem ainda não terem apresentado elevação acentuada dos androgênios adrenais, apresentando resultados falso negativo no TTN (Hayashi, 2017).

Outro desafio é o suporte hospitalar. A HAC é uma doença que, além de envolver risco de descompensação grave com choque e óbito, tem alta complexidade, tanto para a realização da confirmação diagnóstica, quanto para o tratamento e acompanhamento. São necessários não somente a realização de dosagens hormonais, mas também, como nos casos de DDS, exames de imagem. Ultrassonografia pélvica e genitografia devem ser feitas por profissional experiente em RN, a correção cirúrgica idem, os atendimentos clínicos e psicológicos devem ser frequentes e permanentes. Por estas razões, é indispensável o

acompanhamento dos pacientes em serviço de endocrinologia pediátrica que disponha de suporte hospitalar.

Apesar de inicialmente ter sido questionada a importância da TN para HAC (Grosse; Van Vliet, 2007), a experiência de muitos países que realizam esta triagem rotineiramente mostra que os benefícios são maiores que os malefícios. O impacto que as famílias sofrem é imenso quando o diagnóstico da doença em um filho não foi realizado pelo TTN (Leight, 2007; Schmidt *et al.*, 2012).

### **3 PACIENTES E MÉTODOS**

#### **3.1 TIPO DE ESTUDO**

Trata-se de estudo observacional, analítico, transversal, não comparado, retrospectivo.

#### **3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO**

O estudo foi realizado na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Departamento de Pediatria da UFPR no período de agosto de 2013 a julho de 2016.

#### **3.3 CASUÍSTICA**

Recém-nascidos no Estado do Paraná no período de agosto de 2013 a julho de 2016 que no TTN apresentaram valor alterado de 17-OHP. A FEPE realiza TTN em aproximadamente 190.000 RN ao ano, em todo o território paranaense.

#### **3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Todos os RN com valor de 17-OHP no TTN suspeito para HAC-D21OH de acordo com os critérios do PNTN-PR.

#### **3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

a) Recém-nascidos que não puderam ser examinados pela pesquisadora nas dependências da UEP:

- Recém-nascidos com valor de 17-OHP alterado que por ocasião da convocação estavam internados ou impedidos de serem trazidos à UEP e que, subsequentemente, apresentaram valor normal de 17-OHP;
- Recém-nascidos de famílias que optaram por avaliação clínica por outros profissionais.

b) Recém-nascidos com problemas na coleta da amostra de sangue:

- Amostras de sangue contaminadas ou obtidas de forma inadequada.

### 3.6 POPULAÇÃO DE ESTUDO

RN convocados pela FEPE como suspeitos de HAC-D21OH, nos quais a coleta de sangue foi adequada, que foram trazidos à UEP para avaliação clínica no período de agosto de 2013 a julho de 2016 e tiveram o diagnóstico de falso-positivo ou de HAC-D21OH confirmados.

#### 3.6.1 Perda Amostral

Muitos RN com TTN alterado, convocados com os seus responsáveis para consulta clínica e exames laboratoriais confirmatórios, não compareceram porque estavam internados na época da convocação ou a família optou por atendimento médico de sua escolha. Não obstante, em todos os casos foi realizado contato telefônico com o médico responsável, orientando-o a respeito de sinais e sintomas sugestivos de HAC e de crise de perda de sal e, no caso de dosagens repetidas, normais, de 17-OHP os RN eram dispensados de avaliação presencial. O número total de casos convocados foi utilizado para os cálculos de acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do método de dosagem de 17-OHP.

### 3.7 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis do estudo foram: IG (semanas), fatores intercorrentes maternos e do RN, peso ao nascimento (gramas), índice de Apgar, sexo do RN, idade do RN (dias) no momento da (s) coleta (s) do sangue, da primeira consulta, do início do tratamento, e da alta ambulatorial, qualidade da coleta, uso materno de glicocorticoide no período perinatal, métodos de dosagem de 17-OHP sérico, prevalência da HAC-D21OH, resultado falso-positivo para HAC-D21OH.

### 3.8 PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

#### 3.8.1 Coleta do Sangue na Triagem Neonatal

A coleta do sangue em papel filtro nos testes de TN no Estado do Paraná é realizada preferencialmente nas maternidades por meio de punção do calcanhar do RN, antes da alta hospitalar, de acordo com a lei 8.627/87 PR (Paraná, 1987). A idade recomendada para a primeira coleta é entre o 3º e 5º dias de vida. As fichas e os papéis filtros correspondentes são encaminhados diariamente, com prioridade, por correio ao laboratório da FEPE para dosagem de 17-OHP, aproveitando a logística já estabelecida no Paraná para pesquisa de outras doenças congênitas como Hipotireoidismo Congênito, Fenilcetonúria, Fibrose Cística, Hemoglobinopatias e Deficiência de Biotinidase.

Em casos de coleta do sangue antes de 48 horas de vida (alta precoce do RN) ou transferência para outro hospital, a FEPE recomenda a repetição do procedimento entre o 3º e o 5º dias de vida. Nos casos de transfusão sanguínea é orientado coletar antes da transfusão, caso isto não ocorra, aguardar um período de sete dias para obtenção da amostra de sangue. Nos casos de RN cujas mães fizeram uso de corticoide antes do parto ou de RN prematuros, deve-se repetir o teste do pezinho entre o 20º e o 30º dias de vida. O esquema de coleta da FEPE está disponível no site da instituição, no Manual de Coleta, acessível por *download* e também distribuído a todas as unidades de coleta em forma de cartaz explicativo (Anexo 2) (FEPE, 2013).

### 3.8.2 Dosagem de 17-OHP em Papel Filtro

A dosagem de 17-OHP em papel filtro foi realizada por método imunofluorimétrico GSP até 09/10/2014, e posteriormente pelo método DELFIA (Perkin Elmer®, Turku, Finlândia). A sensibilidade do método para sangue total varia de 1,4 a 1,9 ng/mL. As reações cruzadas com este método são muito menores do que com o RIA, ocorrendo principalmente com a progesterona (3,6%) e muito menos com a 17  $\alpha$ -OH pregnenolona (Gruneiro De Papendieck *et al.*, 1998; Honour; Torresani, 2001). Cada *kit* de dosagem de 17-OHP tem valores e calibradores específicos para que os resultados obtidos passem nos testes de qualidade do método. A dosagem de 17-OHP em cada amostra foi feita em duplicata.

### 3.8.3 Interpretação dos Resultados

Os valores de referência de 17-OHP em brasileiros foram estabelecidos em RN no Estado de São Paulo (Hayashi *et al.*, 2011). Os valores de corte de 17-OHP foram estratificados de acordo com o peso de nascimento (PN) das crianças e com o 99º percentil de normalidade de 17-OHP, conforme diretrizes do MS (Brasil, 2016).

QUADRO 3 - VALORES DE CORTE DE 17-OHP EM SANGUE COLETADO EM PAPEL FILTRO

PESO (g)	17-OHP $\leq$ 99ºP Normal (ng/mL)	17-OHP > 99ºP a 2X 99ºP Suspeito (ng/mL)	17-OHP > 2X 99ºP Altamente suspeito (ng/mL)
< 1.500	110	110,1 a 220	220,1
1.501 a 2.000	43	43,1 a 86	86,1
2.001 a 2.500	28	28,1 a 56	56,1
> 2.500	15	15,1 a 30	30,1

FONTE: FEPE, 2013

NOTA: 17-OHP – 17-Hidroxiprogesterona, 99ºP – 99º percentil de normalidade de 17-OHP. Para primeiras coletas com mais de 30 dias de vida foram convocados para consulta todos os RN que tiveram valores de 17-OHP acima de 15 ng/mL no Teste de triagem neonatal.



### 3.8.4 Rotina do Serviço de Referência em Triagem Neonatal - PR Quanto aos Resultados de 17-OHP no Teste de Triagem Neonatal

RN com valores de 17-OHP considerados altamente suspeitos, bem como aqueles considerados suspeitos e que numa segunda amostra não apresentassem normalização do exame, tiveram suas famílias alertadas através de busca ativa pelo Serviço Social da FEPE para trazer o RN para consulta no ambulatório da UEP.

As etapas da rotina do SRTN-PR estão esquematizadas na Figura 7.

### 3.8.5 Rotina da Unidade de Endocrinologia Pediátrica

#### 3.8.5.1 Anamnese

A coleta de dados foi realizada pela autora de acordo com protocolo previamente utilizado pelo serviço para Hipotireoidismo Congênito, adaptado para o atendimento de HAC em conjunto com a orientadora (Apêndice 1).

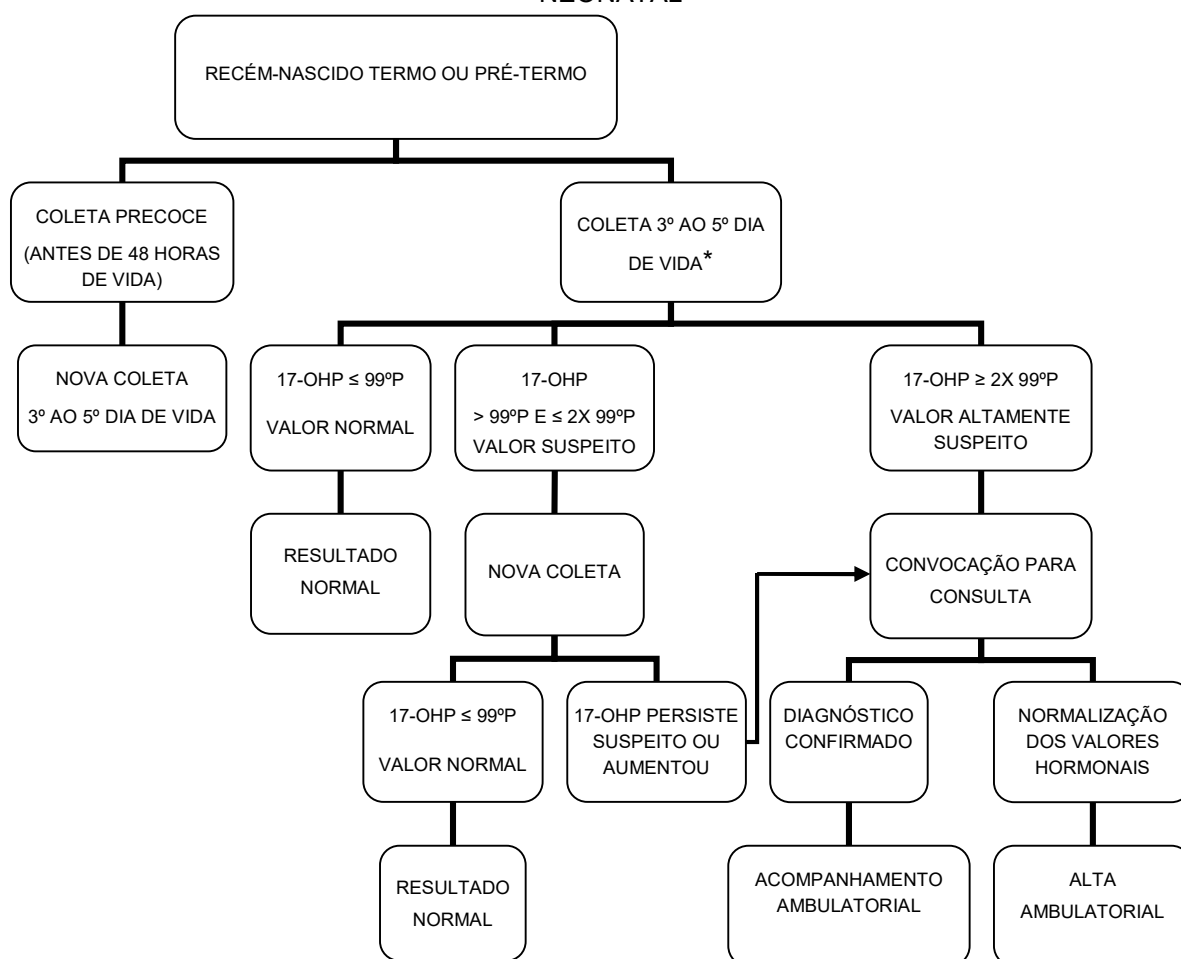
Durante a anamnese foram registrados os seguintes dados de todos os RN: idade em horas ou dias de vida na ocasião da primeira coleta de sangue em papel filtro; idade (dias de vida) em outras coletas; idade (dias de vida) na primeira consulta; cidade de origem; história familiar de HAC; história de consanguinidade; peso (gramas) ao nascimento; IG (semanas) referida na carteira de nascimento da criança; intercorrências durante a gestação; intercorrências neonatais; antecedentes de uso de glicocorticoide pela mãe ou pelo RN; outras informações referidas pelos responsáveis ou no resumo de alta ou na carteira de nascimento.

#### 3.8.5.2 Exame Físico

Dados de peso, comprimento, perímetro cefálico, foram obtidos pelo serviço de enfermagem da UEP. O peso foi aferido por balança digital (BALMAK®, modelo ELP 25BB, Santa Bárbara do Oeste, SP); o comprimento foi medido com antropômetro de mesa. Demais elementos do exame físico foram detalhadamente

obtidos pelos (as) médicos (as) residentes de endocrinologia pediátrica sob a supervisão da pesquisadora, e compreendeu avaliação do estado geral, condições de nutrição e de hidratação, dados vitais (frequência cardíaca e respiratória), busca de eventuais dismorfismos, aspectos neurológicos, cardiológicos, pulmonares, entre outros. O exame da genitália externa nas meninas compreendeu medida do clitóris e nos meninos mensuração do comprimento do pênis e do volume dos testículos (orquidômetro de Prader). Nos RN com distúrbio de diferenciação sexual (DDS) utilizou-se a classificação descrita por Prader (1954).

FIGURA 7 - FLUXOGRAMA DA ROTINA DO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL DO PARANÁ QUANTO AOS RESULTADOS DE 17-OHP NO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL



FONTE: A Autora (2017)

NOTA: 17-OHP – 17-hidroxiprogesterona. \* - Para coletas com mais de 30 dias de vida foram convocados para consulta todos os RN que tiveram valores de 17-OHP acima de 15 ng/mL no Teste de triagem neonatal e foi considerado o mesmo fluxograma.

### 3.8.5.3 Dados Laboratoriais

Os dados laboratoriais analisados foram os seguintes.

a) Dosagens de 17-OHP em sangue total coletado em papel filtro nos seguintes momentos:

- na alta hospitalar;
- na repetição do procedimento, quando se fez necessária; reconvocação de acordo com o protocolo do SRTN-PR
- na primeira consulta.

b) Dosagens séricas:

- 17-OHP;
- androstenediona;
- testosterona total;
- sódio;
- potássio.

As amostras de sangue para dosagens hormonais e de eletrólitos (sódio e potássio) foram coletadas em tubo Vacutainer® (BD Plymouth, UK) sem anticoagulante. Após coagulação, o soro foi separado e estocado a -20°C para posterior análise de androstenediona e 17-OHP. Sódio, potássio e testosterona foram dosados no dia da coleta de acordo com a rotina do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da UFPR. Para dosagem da testosterona utilizou-se o imunoensaio de micropartículas por quimiluminescência (*Architect System®, 2nd Generation Testosterone, Abbot, Max-Plank-Ring 2, 65205 – Wiesbaden, Germany*). A sensibilidade do método é de 2,3 ng/dL e o coeficiente de variação entre ensaios menor ou igual a 10% nas concentrações de 1,44 a 1.009,4 ng/dL. A dosagem de 17-OHP foi realizada em laboratórios conveniados por método automatizado de radioimunoensaio (RIA), ou enzimaímunoensaio (ELISA) e a de androstenediona por quimiluminescência. Foram considerados os valores de referência fornecidos pelos laboratórios de apoio. Nos RN com DDS foram realizados exames de

ultrassonografia de pelve, genitografia e cariótipo para confirmação diagnóstica de sexo, e encaminhados para avaliação e acompanhamento com a equipe de cirurgia pediátrica do HC-UFPR, que é experiente nestes procedimentos. Os pacientes com diagnóstico confirmado da doença receberam acolhimento psicológico com a profissional da equipe.

Como referido anteriormente, alguns RN, especialmente prematuros ou com complicações neonatais, no momento da convocação para consulta na UEP, encontravam-se internados. Nesses casos, segundo a rotina da UEP, fazia-se contato telefônico com o pediatra assistente, solicitando nova amostra em papel filtro e, quando possível, dosagens séricas, além de orientar quanto aos sinais clínicos de uma crise de insuficiência adrenal aguda e da importância da avaliação cuidadosa da genitália externa. Os RN cujos valores repetidos de 17-OHP do papel filtro não estivessem elevados ou que o valor de 17-OHP sérico estivesse dentro dos valores de referência para o método de dosagem, PN e IG, eram dispensados da consulta presencial na UEP.

### 3.9 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Foi elaborado um protocolo de atendimento específico para estas consultas pela autora. Dados de anamnese, exame físico, resultados de exames laboratoriais, de imagem, diagnóstico de cada paciente e respectivas datas foram registrados por escrito inicialmente, conferidos pela pesquisadora e transferidos para planilha eletrônica (*Microsoft Excel®*). Estes dados foram submetidos a filtros de correção e transcritos para o programa *Statistica®* (*Statsoft 10.1*).

O peso ao nascer foi categorizado em quatro grupos:

- a) Grupo 1: menor que 1.500 g;
- b) Grupo 2: entre 1.501 e 2.000 g;
- c) Grupo 3: entre 2.001 e 2.500 g;
- d) Grupo 4: maior que 2.500 g.

A IG foi classificada segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde:

- a) Prematuridade extrema (menos que 28 semanas);
- b) Prematuridade moderada (28 semanas e 1 dia e 31 semanas e 6 dias);
- c) prematuridade tardia (32 a 36 semanas e 6 dias) (Blencowe *et al.*, 2013).

Os RN de termo foram classificados com relação à IG segundo os critérios da *American Academy of Obstetrics and Gynecology* e *American Medical Association*. (ACOG, 2013):

- a) Termo precoce (entre 37 semanas e 38 semanas e 6 dias);
- b) Termo completo (39 semanas e 40 semanas e 6 dias);
- c) Termo tardio (41 semanas e 41 semanas e 6 dias);
- d) Pós-data (42 semanas ou mais) (Reddy *et al.*, 2011; ACOG, 2013).

Em 1967 Battaglia e Lubchenco classificaram os RN em: pequenos para IG (PIG) - menores que o 10º percentil, adequados para IG (AIG) - RN entre o 10º e 90º percentis, e grandes para IG (GIG) - maiores que o 90º percentil (Battaglia e Lubchenco, 1967). Os RN foram classificados em PIG, AIG e GIG de acordo com os gráficos publicados por Fenton em 2013 (Fenton; Kim, 2013) (Anexo 3).

O índice de Apgar, criado pela anestesista inglesa Virgínia Apgar, na década de 50, é o método utilizado para avaliar a vitalidade do RN, portanto, um indicador de *stress* sofrido pelo RN no período perinatal. Consiste na observação de cinco itens do exame físico do RN no 1º, 5º e 10º minutos de vida: frequência cardíaca, esforço respiratório, tônus muscular, irritabilidade reflexa e cor da pele. Para cada item é atribuída uma nota de 0 a 2. Somam-se as notas e a totalização constituirá o índice de Apgar. Índices entre 8 e 10 significam ótimas condições de nascimento, índice 7 significa uma dificuldade leve de adaptação à vida extrauterina; índices entre 4 e 6, dificuldade de grau moderado, e de 0 a 3 uma dificuldade grave. Se estas dificuldades persistirem durante alguns minutos sem tratamento, podem ocorrer alterações metabólicas potencialmente graves (Apgar, 2015). Neste estudo, quando havia anotação do valor de Apgar na carteirinha do RN, este foi classificado em maior ou menor que 7, tanto para o 1º quanto para o 5º minuto de vida.

Os nomes dos pacientes foram omitidos e substituídos por código numérico para preservar a identidade dos mesmos.

### 3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As medidas de tendência central e de dispersão estão expressas em:

- Médias e desvio padrão (média  $\pm$  DP) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica
- Medianas, valores mínimo e máximo: mediana (mínimo – máximo) para as de distribuição assimétrica.

A estimativa da diferença de variáveis contínuas foi realizada pelo teste de Mann-Whitney e Anova de Kruskal-Wallis.

A análise de correlação de Pearson foi aplicada para verificar o grau de associação entre as medidas avaliadas. Foi considerado significativo o valor de “p” menor ou igual a 0,05.

O Delta entre duas medidas foi realizado para estimar a tendência dos valores e evolução dos mesmos em diferentes situações.

Para os cálculos de sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e taxa de reconvocação foram utilizados: número de testes da primeira coleta de triagem, número total de RN convocados para consulta neonatal, inclusive aqueles que não compareceram para avaliação presencial na UEP, número de pacientes que foram convocados a repetir o TTN (dados fornecidos pela FEPE), número de pacientes com HAC-21OH confirmada e número de casos com exames falso-positivos (dados verificados pela pesquisadora). Não houve relato de nenhum caso de falso negativo ao SRTN, ou seja, paciente com o TTN negativo que posteriormente confirmou a doença em outros serviços.

O padrão ouro foi considerado o conjunto da avaliação clínica e laboratorial dos RN avaliados.

Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5% e poder de teste mínimo de 85%.

### 3.11 ÉTICA EM PESQUISA

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR sob o número CAAE: 31042714.4.0000.0096, na data de 30 de maio de 2014, de acordo com a resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (Anexo 4) (Brasil, 2012b). Houve dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### 3.12 FOMENTOS E INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

A pesquisadora recebeu bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) do Ministério da Educação e Cultura (MEC), pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR.

A pesquisa foi realizada em parceria entre a FEPE e a UFPR.

Os custos da realização da triagem como coleta e envio de amostras, realização das dosagens em papel filtro e busca ativa dos casos suspeitos, transporte dos pacientes à UEP, atendimento dos pacientes, realização dos exames confirmatórios e buscas ativas aos pacientes que perdem o acompanhamento estão previstos pelo PNTN e, por conseguinte, não representaram ônus para as partes envolvidas.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 DESCRIÇÃO GERAL DA AMOSTRA

No Paraná nasceram 474.890 crianças entre agosto de 2013 e julho de 2016 (Paraná, 2017). A FEPE realizou 577.530 dosagens de 17-OHP em papel filtro referentes à primeira coleta de sangue. Com base nos valores de 17-OHP foi solicitada a repetição do exame para 5.717 crianças, isto é, 0,99% das que realizaram o TTN e foram convocados para consulta 475 crianças, ou seja, 0,12% dos RN naquele período. Das 475 crianças, 72 estavam internadas e não puderam ser trazidas para consulta ou os responsáveis optaram por atendimento em outro serviço. Os médicos responsáveis pelo atendimento foram contatados por telefone e receberam orientações quanto aos sinais de alerta para crise de perda de sal e foi solicitada avaliação cuidadosa da genitália externa. Além disso, a pesquisadora solicitou envio de novas amostras de sangue em papel filtro e os resultados dos exames hormonais (17-OHP, androstenediona e testosterona séricos) e de sódio e potássio séricos.

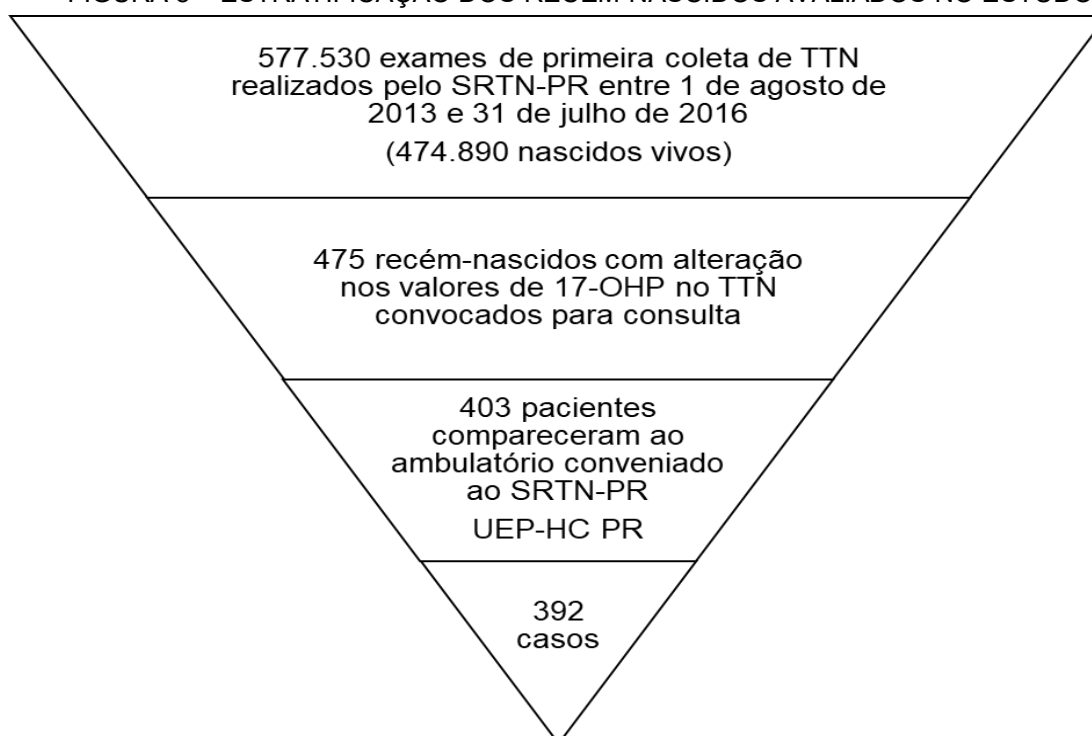
Das 403 crianças que compareceram na UEP para avaliação, 11 tiveram problemas na coleta de suas amostras de sangue no papel filtro (8 contaminadas com EDTA, três estavam ressecadas) e por isso foram excluídas da análise. Os 392 RN restantes foram classificados em dois grupos: Grupo Falso-Positivo e Grupo HAC-D21OH. A Figura 8 mostra como se procedeu a estratificação dos RN avaliados no presente estudo.

A mediana de idade na coleta do TTN foi de dois dias de vida completos, variando de 0 a 65 dias. A primeira coleta entre o 3º e o 5º dias de vida ocorreu em 74% dos pacientes, como ilustra o Gráfico 1.

A mediana de idade na primeira consulta foi de 23 dias de vida, variando de 3 a 147. Os pacientes que compareceram na primeira consulta com menos de 7 dias de vida foram encaminhados antes de receber o resultado do TTN por apresentarem genitália atípica.

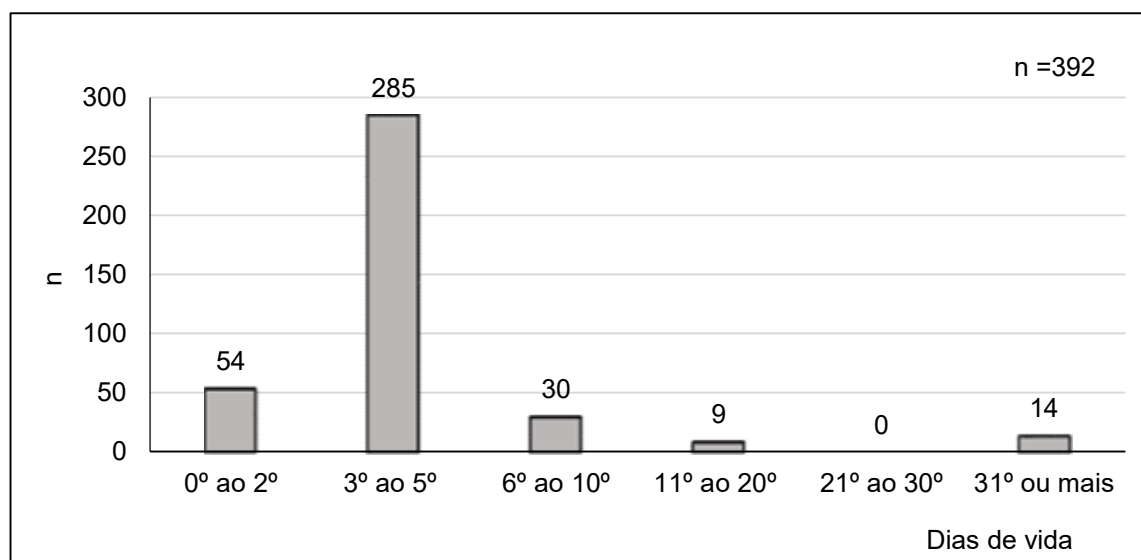


FIGURA 8 – ESTRATIFICAÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS AVALIADOS NO ESTUDO



FONTE: A Autora (2017)

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM A IDADE (DIAS) NA PRIMEIRA COLETA DOS PACIENTES CONVOCADOS COMO SUSPEITOS DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA PELO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL DO PARANÁ



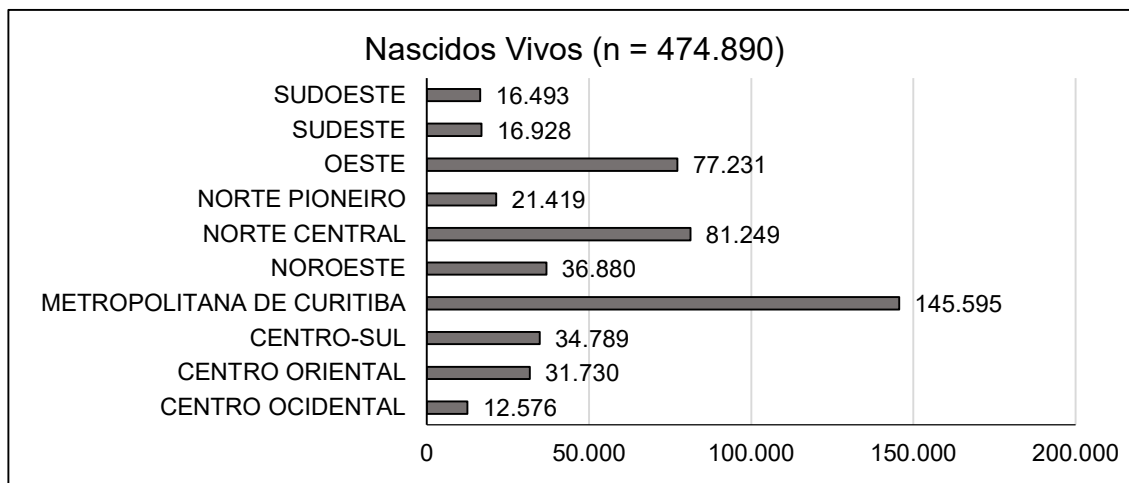
FONTE: A Autora (2017).

O Gráfico 2 mostra o número de nascidos vivos nas mesorregiões do Paraná no período do estudo, segundo informações da Secretaria de Estado de Saúde do

Paraná e o Gráfico 3 a naturalidade das crianças com TTN alterado em relação às mesmas. Como pode ser visto, foram atendidas crianças de todas as mesorregiões do estado.

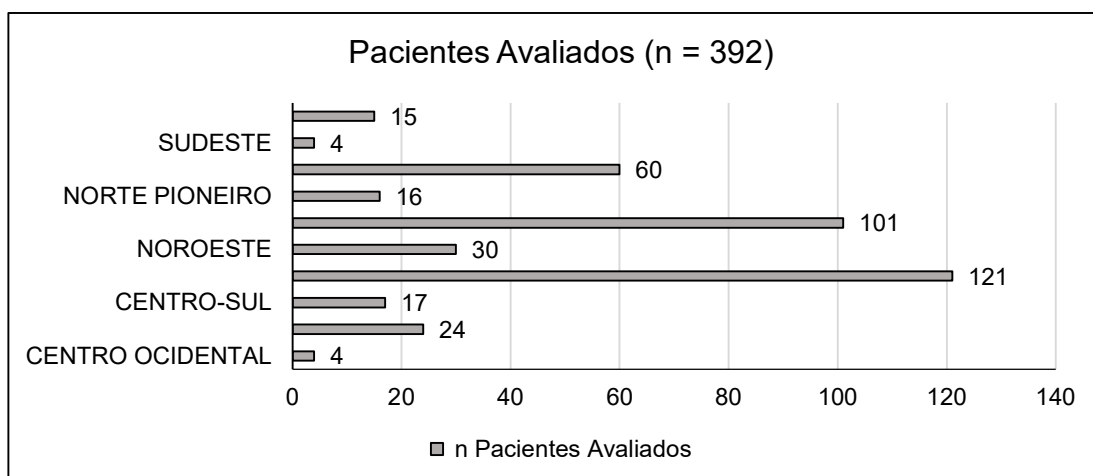
Dos 392 pacientes, 245 (62,5%) eram meninos e 147 (37,5%) meninas.

GRÁFICO 2 -- NÚMERO DE NASCIDOS VIVOS ENTRE AGOSTO/2013 E JULHO/2016 DE ACORDO COM PROCEDÊNCIA DAS MESORREGIÕES DO ESTADO DO PARANÁ



FONTE: A Autora (2017)

GRÁFICO 3 – NATURALIDADE DOS PACIENTES AVALIADOS NA UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA ENTRE AGOSTO/2013 E JULHO/2016 DEVIDO A ALTERAÇÃO DE 17-OHP NO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL DE ACORDO COM PROCEDÊNCIA DAS MESORREGIÕES DO ESTADO DO PARANÁ



FONTE: A Autora (2017)

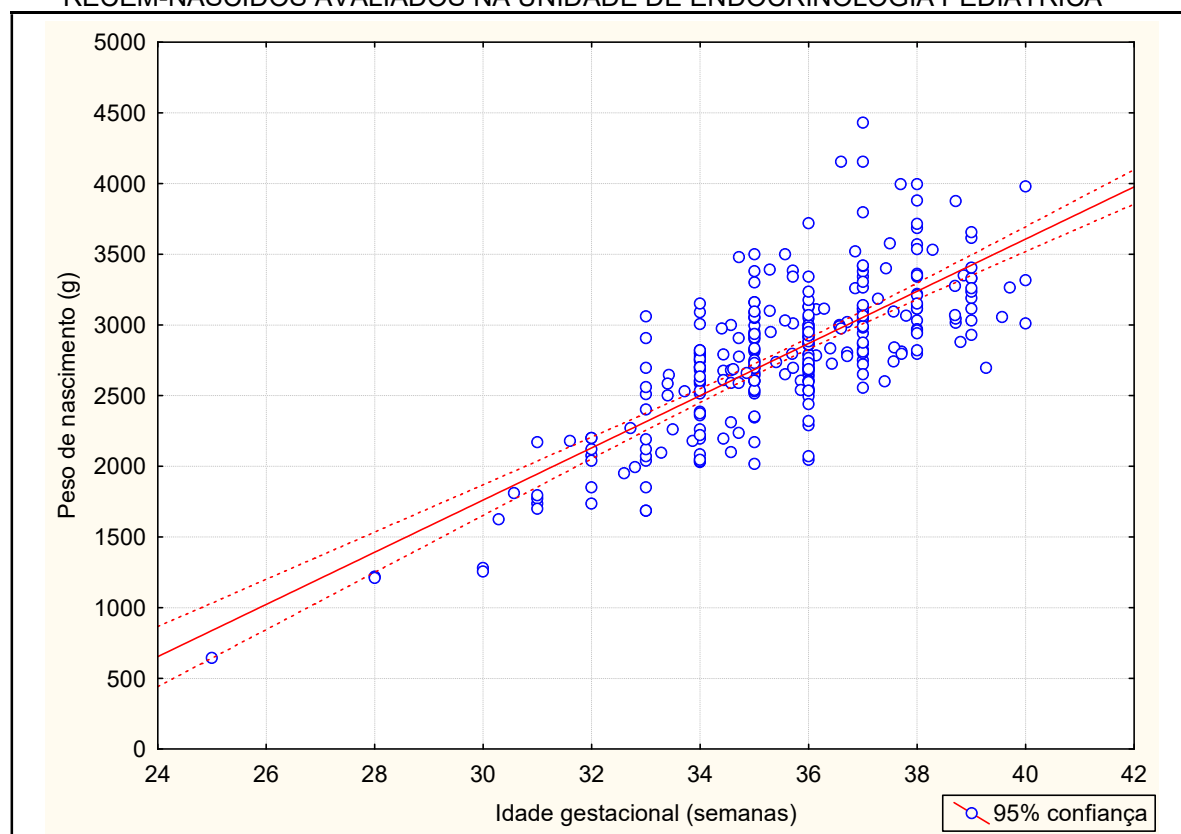
Em relação ao PN, 310 (79%) apresentavam mais de 2.500 g, 49 (12,5%) entre 2.001 g e 2.500 g, 17 (4,3%) entre 1.501 g e 2.000 g e 16 (4,0%) menor que 1.500 g.

A informação a respeito da IG estava disponível em 381 prontuários. Destes, 240 (71,1%) eram prematuros. O grupo mais representativo foi o de prematuros tardios, 214 (56,2%), somado aos de termo precoce, 94 (24,7%), que construíram 80,9 % da amostra.

Ainda em relação ao PN e IG, 296 (91,8%) foram classificados como AIG, 18 (5,5%) GIG e 6 (2,6%) PIG.

Observou-se correlação positiva moderada entre o PN e a IG, como ilustrado no Gráfico 4.

GRÁFICO 4 – CORRELAÇÃO ENTRE PESO DE NASCIMENTO E IDADE GESTACIONAL NOS RECÉM-NASCIDOS AVALIADOS NA UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA



FONTE: A Autora (2017)

NOTA: n = 381. Coeficiente de correlação de Pearson = 0,76.

Após aplicar os critérios de exclusão quanto aos erros de coleta do TTN, foram selecionados 392 pacientes, classificados em dois grupos:

- Grupo Falso Positivo (FP): pacientes cujos valores de 17-OHP normalizaram durante o seguimento, n 369 (94,1%);
- Grupo HAC-D21OH: pacientes com diagnóstico confirmado da doença, n 23 (5,9%).

Três RN do sexo masculino, assintomáticos, foram inicialmente incluídos no grupo HAC-D21OH e receberam medicação glicocorticoide. Na vigência de doses menores que as usualmente utilizadas no tratamento da HAC, os valores de 17-OHP permaneceram no limite inferior da normalidade e após a suspensão do glicocorticoide normalizaram. Por essa razão os três casos foram incluídos no grupo FP.

Os grupos foram analisados separadamente e comparados entre si.

## 4.2 AVALIAÇÃO DO GRUPO FALSO POSITIVO

### 4.2.1 Descrição Geral

Dos 369 pacientes deste grupo, 236 (63,9%) eram do sexo masculino e 133 (36,1%) do sexo feminino. A mediana de idade na primeira coleta foi de dois dias, variando de zero a 65 dias. Dos 49 RN que tiveram a primeira coleta com menos de 48 horas de vida, apenas três tiveram uma segunda coleta em idade ideal com 17-OHP elevada, os demais tiveram normalização do TTN na segunda coleta em idade adequada. Entre os 13 pacientes com a primeira coleta após 30 dias de vida, apenas um nasceu a termo e com peso maior que 2.500g. Os demais, 7 prematuros extremos, 6 prematuros medianos e um prematuro tardio, tiveram PN < 2.500g e tiveram intercorrências neonatais. A FEPE, por precaução, utiliza o valor de corte 15 ng/mL, independente do PN nas crianças com a primeira coleta realizada após 30 dias de vida, pois nesta idade já não são considerados RN.

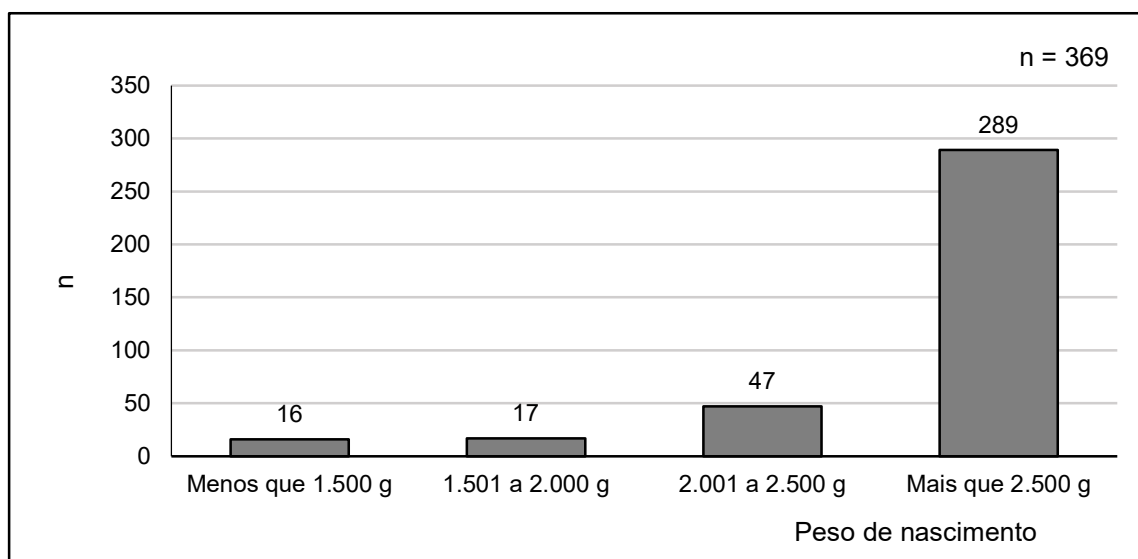
A mediana de idade na primeira consulta foi de 23 dias, variando de sete a 159 dias. Apesar da amplitude de variação da idade na primeira coleta, esta ocorreu entre o 3º e o 5º dias vida em 269 (72,9%) RN.

Quanto ao PN, 289 (78,3%) nasceram com mais de 2.500g, 47 (12,7%) entre 2.001 e 2.500g, 17 (4,6%) entre 1.501 e 2.000g, e 16 (4,1%) nasceram com menos que 1.500g (Gráfico 5).

Dados de IG estavam disponíveis em 361 prontuários. A comparação do PN com a IG evidenciou que 331 (89,7%) dos RN eram AIG, 20 (5,4%) GIG e 10 (2,7%) PIG (Gráfico 6).

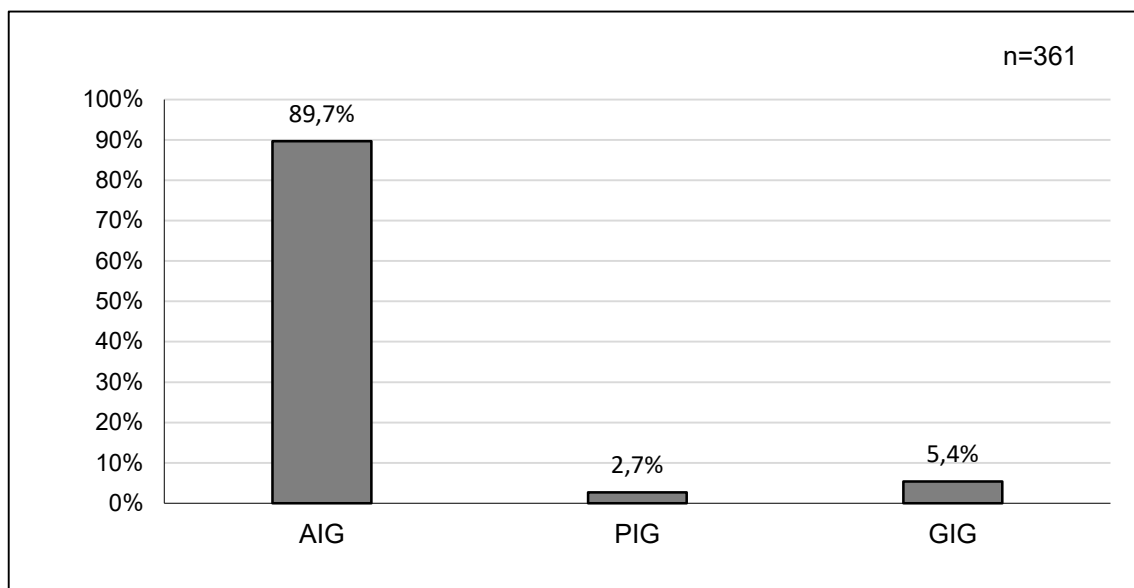
O índice de Apgar estava disponível em 75,9% (n=280) prontuários, foi em 233 (63,1%) dos casos > 7 no 1º minuto de vida e > 7 no 5º minuto de vida em 269 (72,9%).

GRÁFICO 5 – PESO DE NASCIMENTO DOS RECÉM-NASCIDOS COM TESTE DE TRIAGEM NEONATAL FALSO POSITIVO PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH



FONTE: A Autora (2017)

GRÁFICO 6 – CLASSIFICAÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS COM TESTE DE TRIAGEM NEONATAL FALSO POSITIVO PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA DE ACORDO COM O PESO DE NASCIMENTO E IDADE GESTACIONAL

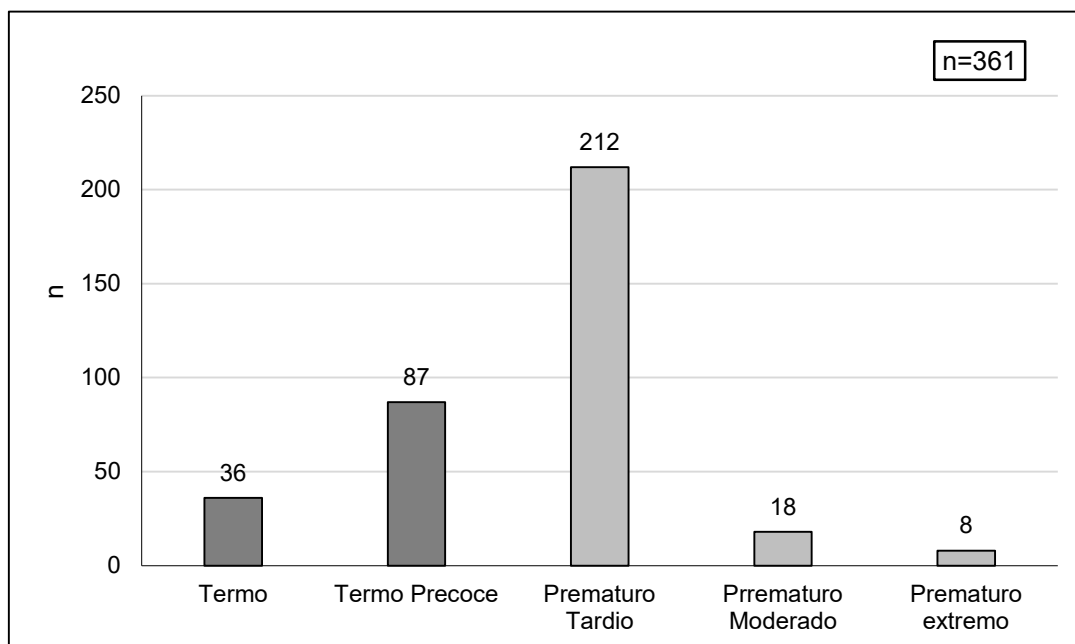


FONTE: A Autora (2017)

#### 4.2.2 Intercorrências Gestacionais e Neonatais

Duzentos e trinta e oito RN (64,5%) nasceram prematuros. Entre estes, 212 (57,4%) foram considerados prematuros tardios, 18 (4,9%) prematuros medianos e oito (2,2%) prematuros extremos. Cento e vinte e três (33,3%) RN eram de termo, dos quais 87 (23,6%) foram classificados como termo precoce e 36 (9,7%) como de termo completo. Não ocorreu nenhum caso de termo tardio ou de pós-termo (Gráfico 7).

GRÁFICO 7 – IDADE GESTACIONAL DOS RECÉM-NASCIDOS DO GRUPO FALSO POSITIVO



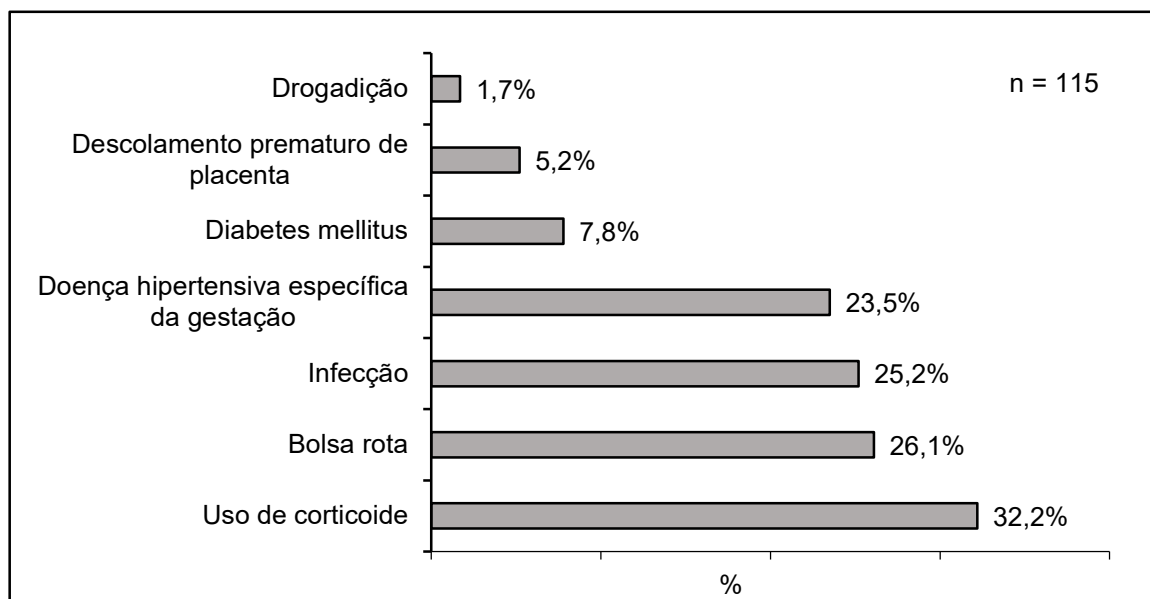
FONTE: A Autora (2017)

Intercorrências perinatais ocorreram em 271 RN deste grupo: 115 (31,2%) gestacionais, 229 (62%) neonatais e 72 (19,8%) tanto gestacionais quanto neonatais.

Dos pacientes cujas mães apresentaram intercorrências na gestação, 87 (75,6%) nasceram prematuros e 26 (22,6%) nasceram a termo; em 2 RN não havia dado da IG no prontuário. As intercorrências gestacionais ocorreram isolada ou simultaneamente, e foram: bolsa rota em 30 (26,1%), infecção em 29 (25,2%) e doença hipertensiva específica da gestação em 27 (23,5%). Outras intercorrências como *Diabetes mellitus* (gestacional ou prévia), descolamento prematuro de placenta e uso de drogas ilícitas ocorreram em 17 (14,8%) gestações. (Gráfico 8

Houve relato de uso de uma a três doses de corticoide sintético nos últimos dias da gestação em 37 (32,2%) casos com intercorrência gestacionais.

GRÁFICO 8 – CONDIÇÕES MATERNAS NA GESTAÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS DO GRUPO FALSO POSITIVO



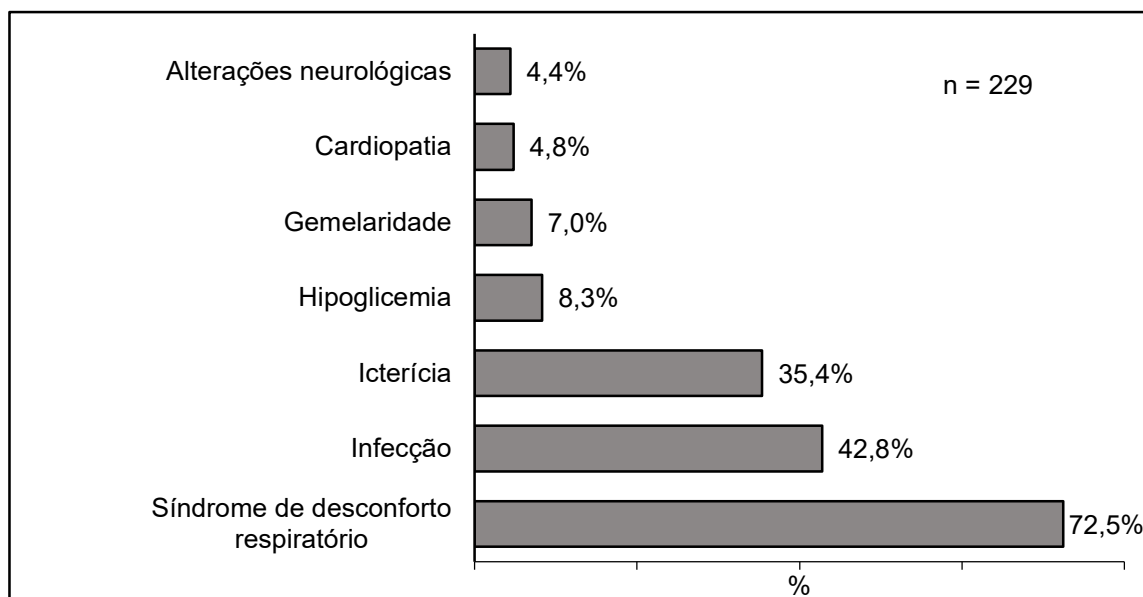
FONTE: A Autora (2017)

Dos RN que apresentaram intercorrências, a maioria teve concomitância de pelo menos duas ou mais. As mais encontradas foram: síndrome de desconforto respiratório em 166 (72,5%), infecção em 98 (42,8%) e icterícia em 81 (35,4%). Gemelaridade, hipoglicemia, cardiopatia congênita e alterações neurológicas foram diagnosticadas em 24,4% dos casos (Gráfico 9). As intercorrências neonatais e gestacionais foram mais prevalentes entre os prematuros do grupo FP, haja vista que 199 (86,1%) de 231 apresentaram alguma intercorrência, e em apenas 63 (52,1%) de 123 RN de termo.

As principais características clínicas do grupo FP no TTN estão resumidas na Tabela 1.



GRÁFICO 9 - INTERCORRÊNCIAS NEONATAIS DO GRUPO FALSO POSITIVO



FONTE: A Autora (2017).

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO GRUPO FALSO POSITIVO

Características	n (%)	Média ± DP/ Mediana (mín-máx)
Classificação quanto à idade gestacional	361	
Prematuro extremo	8 (2,2%)	
Prematuro moderado	18 (4,9%)	
Prematuro tardio	212 (57,4%)	
Termo precoce	87 (23,6%)	
Termo	36 (9,7%)	
Idade gestacional (semanas)	361	35,8 ± 2,4
Peso de nascimento (g)	369	2.767 ± 617
Idade (dias) na coleta do TTN	369	2 (0 - 65)
Idade (dias) na 1ª consulta	369	23 (7-159)
Classificação quanto ao sexo	369	
Feminino	133 (36,1%)	
Masculino	236 (63,9%)	
Classificação quanto às intercorrências	369	
Gestacionais	115 (31,2%)	
Neonatais	229 (62%)	
Gestacionais e Neonatais	73 (19,8%)	

FONTE: A Autora (2017)

NOTA: TTN – Teste de Triagem Neonatal

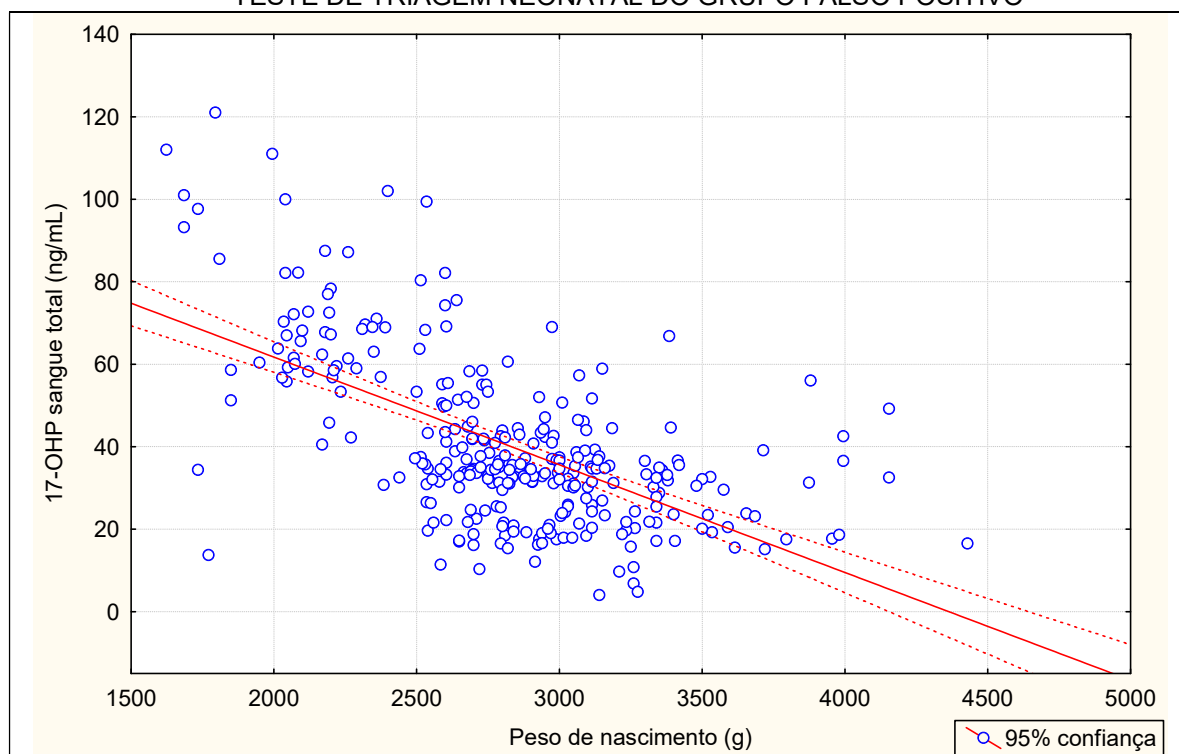
### 4.2.3 Exames Laboratoriais do Grupo Falso Positivo

Para a avaliação das dosagens hormonais foram excluídos os casos dos grupos de coleta tardia e precoce que não tivessem uma segunda coleta do TTN em idade adequada alterada, sendo analisados somente os resultados dos RN com coleta em idade adequada para a TN. Foram analisados os valores de 17-OHP da amostra de sangue em papel filtro na primeira e nas demais coletas, os valores séricos de 17-OHP, androstenediona, testosterona, sódio e potássio.

#### 4.2.3.1 Valores de 17-OHP em Sangue Total no Papel Filtro

Verificou-se moderada correlação negativa entre o PN e os valores de 17-OHP no TTN. Os valores de cinco RN com peso < 1.500g (número muito pequeno em relação ao total de casos FP) e os de três RN de termo com valor > 130 ng/mL (valores discrepantes) foram excluídos desta análise (Gráfico 10).

GRÁFICO 10 – CORRELAÇÃO ENTRE O PESO DE NASCIMENTO E O VALOR DE 17-OHP NO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL DO GRUPO FALSO POSITIVO

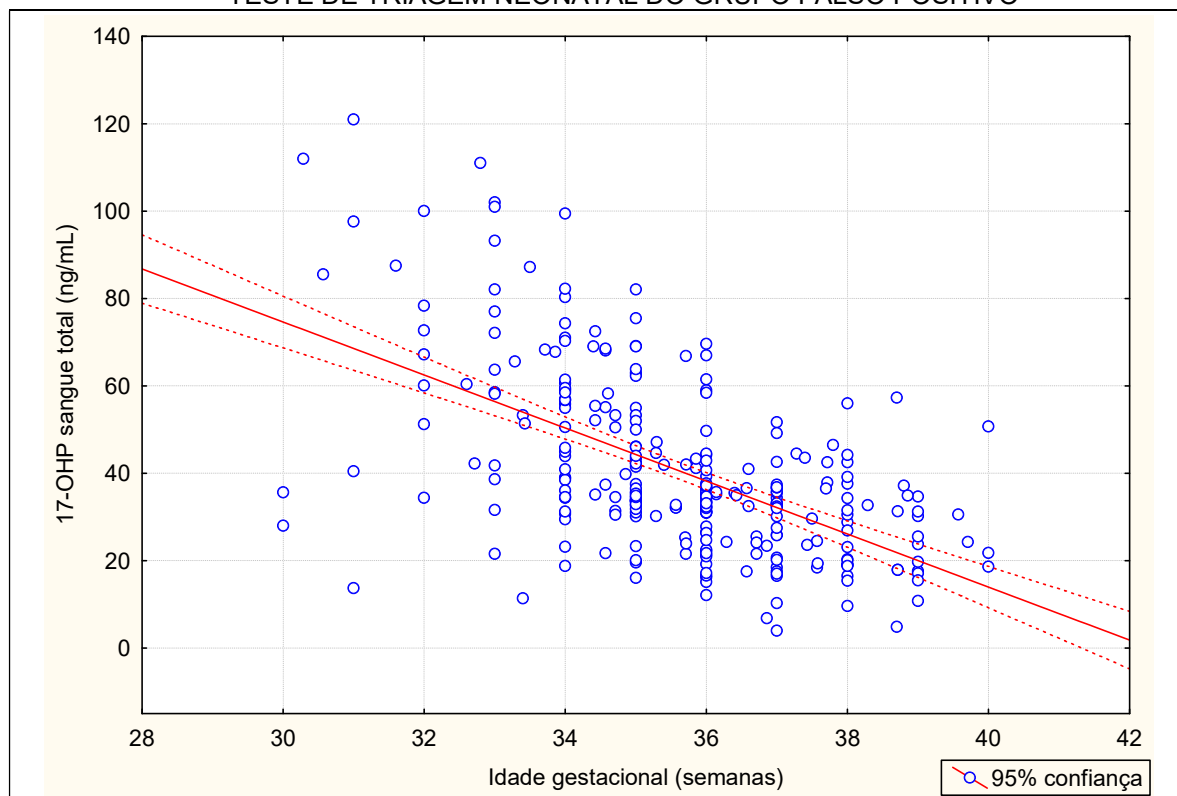


FONTE: A Autora (2017)

NOTA: Foram excluídos os casos com coleta precoce e tardia, cinco casos com peso de nascimento abaixo de 1.500g e três casos com 17-OHP no TTN maiores que 130 ng/mL; n = 297. Coeficiente de correlação de Pearson = - 0,61.

Verificou-se também moderada correlação negativa entre a IG e os valores de 17-OHP no TTN. Para esta análise foram excluídos três casos com IG menor que 29 semanas, devido ao pequeno número, e três casos com 17-OHP no TTN acima de 130 ng/mL por se tratarem de casos isolados com valores discrepantes (Gráfico 11).

GRÁFICO 11 – CORRELAÇÃO ENTRE A IDADE GESTACIONAL E OS VALORES DE 17-OHP NO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL DO GRUPO FALSO POSITIVO

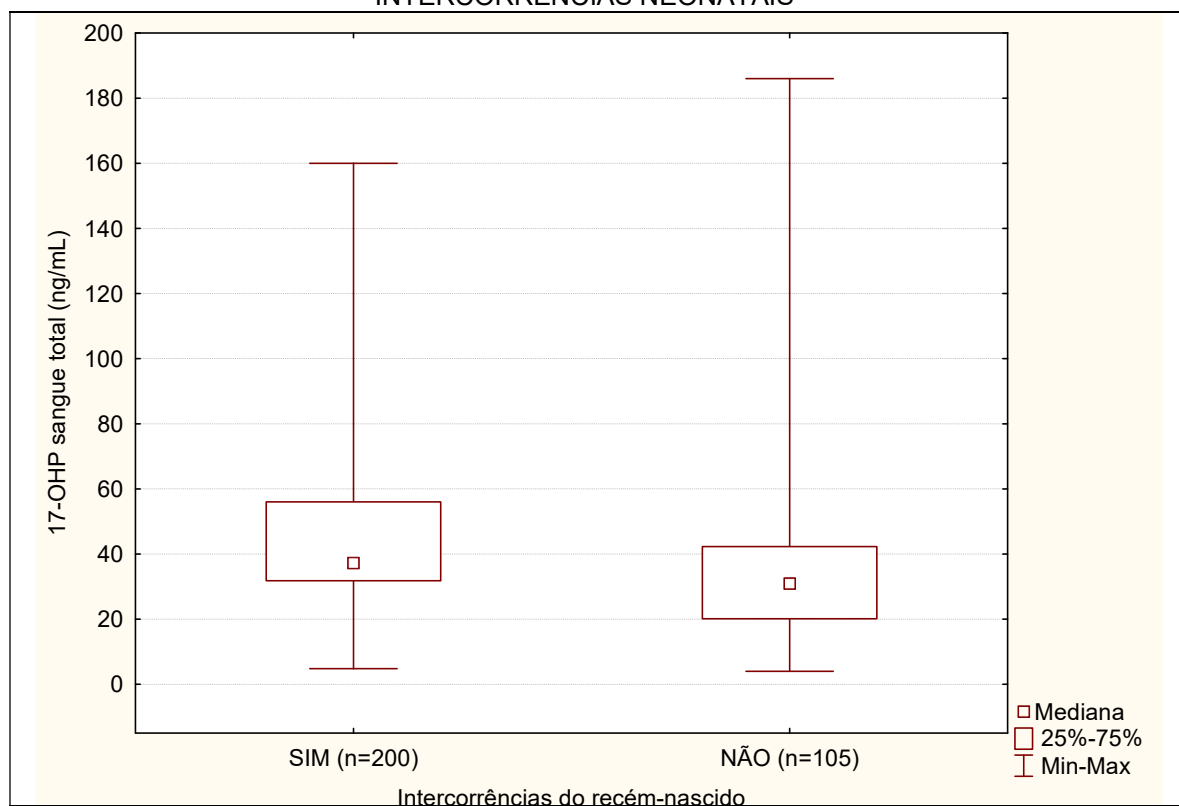


FONTE: A Autora (2017)

NOTA: Foram excluídos os casos com coletas precoce e tardia, três casos com IG menor que 29 semanas e três casos com 17-OHP no TTN maiores que 130 ng/mL.  $n = 292$ . Coeficiente de correlação de Pearson = - 0,58.

Observou-se maior valor de 17-OHP entre os RN com intercorrências neonatais ( $p < 0,001$ ) (Gráfico 12). O mesmo não foi observado na presença de intercorrências gestacionais.

GRÁFICO 12 – COMPARAÇÃO ENTRE A MEDIANA DOS VALORES DE 17-OHP NO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL NO GRUPO FALSO POSITIVO QUANTO À PRESENÇA DE INTERCORRÊNCIAS NEONATAIS



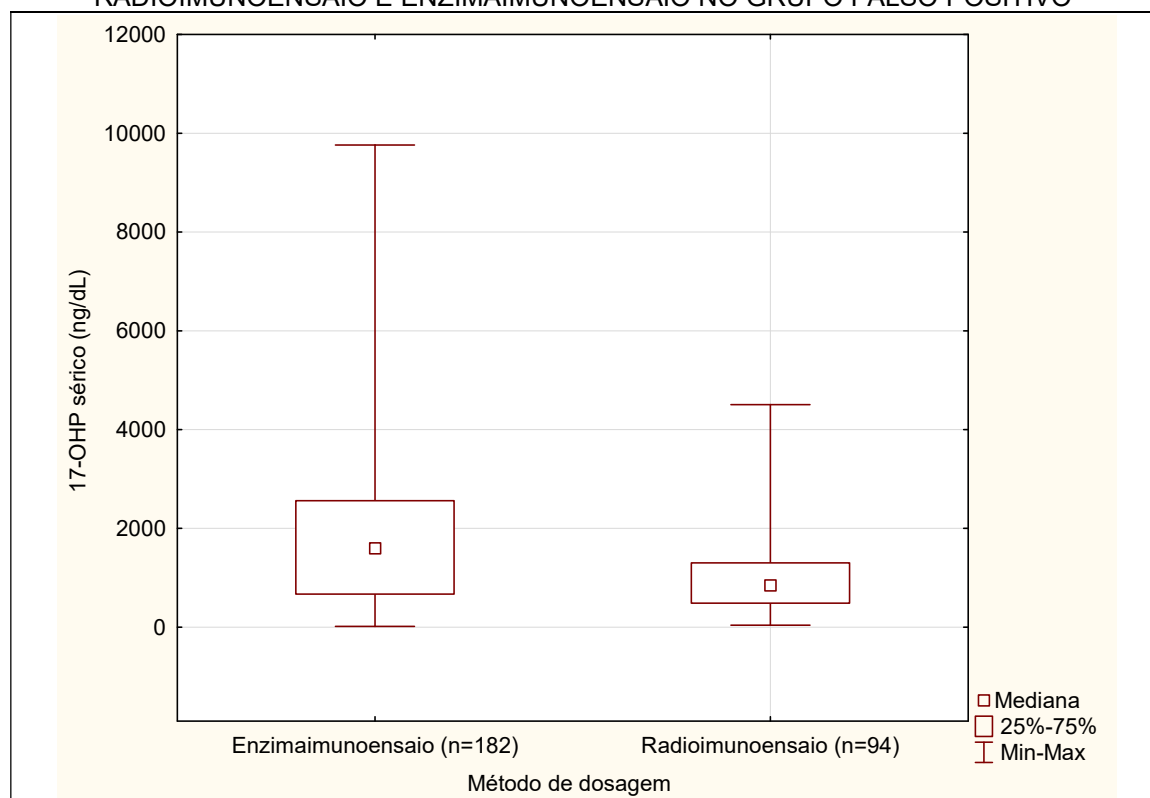
FONTE: A Autora (2017)

NOTA: n = 305. Teste Mann-Whitney:  $p < 0,001$ .

#### 4.2.3.2 Valores de 17-OHP Sérico

O grupo foi dividido de acordo com o método utilizado para as dosagens séricas de 17-OHP. Durante o primeiro ano da triagem foi utilizada a dosagem por RIA realizado em 94 pacientes e, posteriormente por ELISA, em 182 pacientes. Em quatro casos foi utilizado espectrometria de massas e em 22 não houve a informação do método, ou a primeira dosagem de 17-OHP sérico não foi realizada. A comparação dos resultados obtidos nestes dois métodos mostrou valores significativamente menores com RIA (mediana = 843,9 ng/dL) do que com ELISA (mediana = 1.599 ng/dL) ( $p < 0,01$ ). Além disso, a variabilidade apresentada nas amostras avaliadas com RIA foi entre 40,5 ng/dL e 4506 ng/dL, menor que nos resultados do ELISA, entre 16 ng/dL e 9.751 ng/dL (Gráfico 13).

GRÁFICO 13 – MEDIANA DOS VALORES SÉRICOS DE 17-OHP PELOS MÉTODOS RADIOIMUNOENSAIO E ENZIMAIMUNOENSAIO NO GRUPO FALSO POSITIVO



FONTE: A Autora (2017)

NOTA: n = 276. Teste de Mann-Whitney:  $p < 0,01$ .

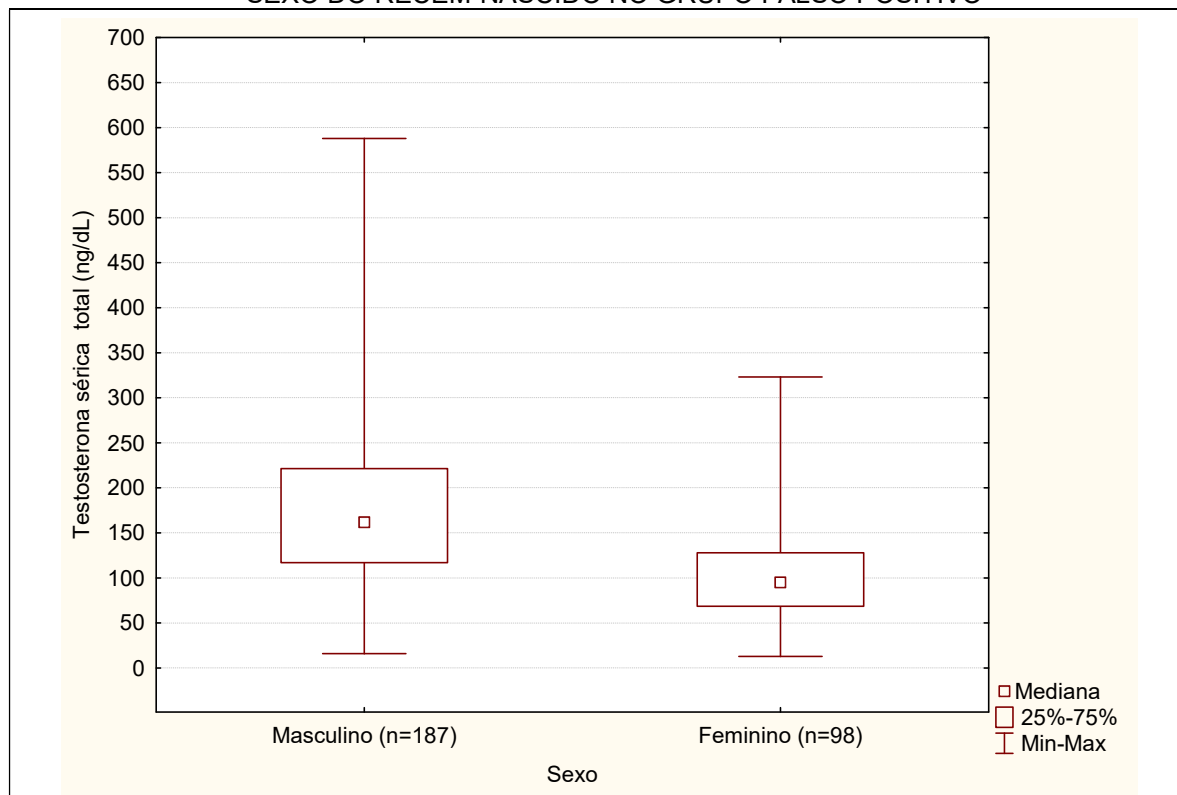
#### 4.2.3.3 Testosterona

Verificou-se diferença significativa entre os valores de testosterona total sérica obtida na primeira consulta em relação ao sexo dos RN ( $p < 0,001$ ) (Gráfico 14). A correlação entre os níveis de testosterona total e a IG das meninas do grupo FP foi negativa, mas fraca ( $r = -0,19$ ).

#### 4.2.4 Tempo de Acompanhamento

Dos 369 RN do grupo FP, 336 (91%) necessitaram entre duas e quatro consultas para confirmação do diagnóstico de FP. Um paciente portador de cardiopatia complexa foi a óbito antes da terceira consulta e três pacientes finalizaram o acompanhamento em outros serviços.

GRÁFICO 14 – COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE TESTOSTERONA EM RELAÇÃO AO SEXO DO RECÉM-NASCIDO NO GRUPO FALSO POSITIVO



FONTE: A Autora (2017)

NOTA: Foram excluídos os casos com coletas precoce e tardia e dois casos com testosterona acima de 400ng/dL; n = 284. Teste de Mann-Whitney:  $p < 0,001$ .

A mediana da idade no momento da alta ambulatorial foi de 140 dias de vida, variando de 15 a 411 dias. A mediana do número de coletas de 17-OHP sérico necessário para estabelecer o diagnóstico foi de duas coletas por paciente, variando entre uma e oito. No total foram realizadas 810 dosagens de 17-OHP sérico e 1145 consultas nestes pacientes.

Não houve influência da IG e do PN no tempo de acompanhamento dos pacientes deste grupo. Da mesma forma, não houve correlação entre PN ou a IG, nem com o número de dosagens de 17-OHP, nem com a idade em que estas crianças receberam alta ambulatorial.

### 4.3 DESCRIÇÃO GERAL DOS CASOS DO GRUPO HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH

#### 4.3.1 Incidência de Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH no Estado do Paraná

A triagem para HAC iniciou no SRTN-PR em agosto de 2013, porém, o primeiro paciente com a doença confirmada nasceu apenas em março de 2014. Desde então, até o final de julho de 2016, 22 RN portadores das formas clássicas de HAC-D21OH foram identificados e uma com a forma não clássica, além de uma com a forma não clássica. No período de coleta de dados do estudo, nasceram 474.890 crianças do Paraná. (Paraná, 2017). A prevalência das formas clássicas de HAC-D21OH no Estado foi, portanto, de 1: 21.585 nascidos vivos.

A forma perdedora de sal foi diagnosticada em 21 pacientes (95,4% da forma clássica de HAC-D21OH) e a forma virilizante simples em um caso (4,5%).

Quanto ao sexo, nove RN foram do sexo masculino (40,9%) e 13 (59,1%) do sexo feminino. Assim, a proporção foi de 1,4 meninas para 1 menino afetados com as formas clássicas da doença.

Embora a maior parte dos casos confirmados seja natural das regiões mais populosas do Estado, houve casos procedentes de diferentes mesorregiões paranaenses. A Figura 9 ilustra o mapa do Paraná com as suas mesorregiões e os pacientes confirmados assinalados nas respectivas cidades de origem.

Foi calculada a prevalência de HAC-D21OH no período do estudo em cada mesorregião, de acordo com o número de nascidos vivos em cada município informado pela Secretaria do Estado de Saúde (Apêndice 2) (Paraná, 2016). A Tabela 2 mostra a prevalência da doença em cada mesorregião.

Não houve suspeita de HAC antes do TTN em nenhum dos meninos, apesar de alguns apresentarem hiperpigmentação da bolsa escrotal, dificuldade em ganho de peso, ou depleção do espaço extracelular.

FIGURA 9 – CIDADES DE ORIGEM DOS CASOS CONFIRMADOS COM HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH NO ESTADO DO PARANÁ ENTRE AGOSTO / 2013 A JULHO / 2016



FONTE: adaptado de IBGE, Base cartográfica ITCG, 2010

NOTA: ■ = Casos confirmados com Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Paraná.

TABELA 2 – PREVALÊNCIA DAS FORMAS CLÁSSICAS DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH NAS MESORREGIÕES DO PARANÁ ENTRE AGOSTO / 2013 A JULHO / 2016

Mesorregião	Nascidos vivos (n)	Forma clássica de HAC-D21OH (n)	Prevalência de HAC-D21OH
Noroeste	36.880	1	1: 36.880
Centro ocidental	12.576	0	-
Norte Central	81.249	6	1:14.155
Norte Pioneiro	21.419	0	-
Centro Oriental	31.730	1	1: 31.730
Oeste	77.231	6	1:13.541
Sudoeste	16.493	3	1:5.497
Centro Sul	34.789	1	1: 34.789
Sudeste	16.928	0	-
Metropolitana de Curitiba	145.595	5	1:29.099
TOTAL	474.890	22	1: 21.585

Fonte: Adaptado de Paraná, 2017

NOTA: HAC-D21OH – Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH.



Em duas (15,3%) das treze meninas portadoras de HAC-D21OH com virilização da genitália externa não foi identificado a genitália atípica e uma delas recebeu designação de gênero masculino. Em três (23%) houve a identificação da genitália atípica, porém o manejo da conduta pediátrica frente a um caso com DDS foi incorreto, pois receberam alta antes da definição do sexo. Em oito casos (6,1%) o DDS foi identificado (dois deles durante a gestação) e a conduta pediátrica frente ao DDS foi adequada, não receberam alta hospitalar e foram encaminhadas para investigação diagnóstica antes do registro civil.

Um paciente estava internado em UTI pediátrica quando a equipe do SRTN fez contato com a família, devido ao valor de 17-OHP no TTN (caso 19). Aos oito dias de vida apresentava hiponatremia e perda de peso importante, mas não havia suspeita de HAC. Este RN apresentava dismorfismos faciais decorrentes de cranioestenose (filtro nasal alongado, fendas palpebrais oblíquas, implantação baixa de orelhas) e icterícia de início precoce, que não melhorou com fototerapia. Durante a investigação foi realizada ecografia abdominal e tomografia computadorizada de abdômen, que evidenciaram uma massa na adrenal esquerda. O paciente, já com diagnóstico confirmado de HAC-D21OH forma perdedora de sal e recebendo tratamento adequado, foi submetido a cirurgia para ressecção da adrenal esquerda, que ocorreu sem intercorrências. O exame anatomopatológico revelou de massa hemorrágica em adrenal esquerda.

Em dois RN, o diagnóstico inicial foi modificado; um foi classificado como portador da forma virilizante simples da doença porque apresentava níveis de sódio sérico normais na primeira consulta (caso 20), na evolução apresentou hiponatremia sem desidratação e foi reclassificado como portador da forma perdedora de sal; outra RN (caso 8), embora apresentasse virilização da genitália (Prader III), não teve suspeita clínica de HAC-D21OH pelo pediatra assistente. Na avaliação clínica foi inicialmente classificada como perdedora de sal porque, apesar de apresentar sódio sérico normal, tinha perda de peso. Entretanto, durante o acompanhamento ficou sem receber fludrocortisona por mais de 45 dias devido à indisponibilidade do medicamento no país e, por não apresentar descompensação hidroeletrolítica, foi reclassificada como portadora da forma virilizante simples.

#### 4.3.2 Idade da Coleta do Teste de Triagem Neonatal e do Início do Tratamento

A mediana da idade na coleta do TTN foi de 2 dias de vida, variando entre 1 e 43, e a mediana de idade no início do tratamento foi 10 dias de vida, variando entre 4 e 51. A mediana de idade na primeira consulta foi de 14 dias de vida, variando de 4 a 51.

Seis pacientes iniciaram o tratamento antes da primeira consulta na UEP, cinco delas com forte suspeita de serem portadoras de HAC-D21OH devido à genitália externa atípica, que estavam internadas no momento da convocação para consulta pelo SRTN. O início do tratamento foi realizado pelo pediatra assistente, sob orientação de endocrinologista pediátrico do SRTN.

Houve um caso de coleta tardia neste grupo (caso 13). Uma menina, nascida a termo e com genitália virilizada (Prader III), sem suspeita clínica inicial de HAC, que não teve a primeira coleta na maternidade e realizou o TTN somente com 43 dias de vida na Unidade Básica de Saúde. Esta criança chegou para a primeira consulta com 51 dias de vida, e apesar do bom ganho de peso, apresentava dosagem de sódio sérico de 130 mEq/L, recebendo o diagnóstico de portadora da forma perdedora de sal.

Uma paciente portadora da forma não clássica (caso 21) realizou acompanhamento em outro serviço e, segundo informação recebida do profissional assistente, após um ano de idade continuava assintomática e sem uso de glicocorticoide. A paciente não apresentava virilização da genitália ao nascimento, mas tinha valores de 17-OHP elevados, tanto no TTN quanto séricos, e é irmã de um menino portador da forma não clássica, diagnosticado aos quatro anos de idade devido a pubarca precoce.

A Tabela 3 resume as principais características clínicas dos pacientes portadores de HAC-D21OH identificados pelo SRTN-PR.

TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES PORTADORES DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH IDENTIFICADOS PELO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL DO PARANÁ NO PERÍODO DE AGOSTO / 2013 A JULHO / 2016

Caso	Forma de HAC	Sexo Biológico / Sexo atribuído ao nascimento	Suspeita clínica	História familiar de HAC	Grau de virilização Prader	PN (g)	Idade do início do tratamento (dias)	Peso na 1ª Consulta (g)
1	PS	F/I	Não	Não	III	2.825	11	2.760
2	PS	F/F	Não	Não	II	3.420	13	3.120
3	PS	M/M	Não	Não		2.890	14	2.690
4	PS	F/I	Não	Não	II	2.950	9	2.830
5	PS	F/F	Não	Sim	III	3.490	8	3.450
6	PS	F/F	Sim	Não	III	3.110	7	2.980
7	PS	M/M	Não	Não		3.600	9	3.260
8	VS	F/F	Sim	Não	III	3.140	9	3.030
9	PS	F/M	Não	Não	V	3.195	14	3.260
10	PS	F/F	Sim	Não	III	3.490	7	3.970
11	PS	F/I	Sim	Não	V	3.200	4	3.145
12	PS	M/M	Não	Não		3.370	21	3.300
13	PS	F/I	Não	Não	III	2.950	51	4.350
14	PS	M/M	Não	Não		4.415	23	4.970
15	PS	F/F	Não	Não	II	4.555	14	3.850
16	PS	M/M	Não	Não		2.200	14	3.050
17	PS	M/M	Não	Não		2.730	11	2.810
18	PS	F/F	Não	Não	IV	3.305	12	3.570
19	PS	M/M	Não	Não		3.598	10	3.245
20	PS	M/M	Não	Não		3.264	32	3.000
21	NC	F/F	Sim	Sim		3.220		3.300
22	PS	F/F	Sim	Não	IV	2.620	10	3.570
23	PS	M/M	Não	Não		3.600	7	3.250

FONTE: A Autora (2017)

NOTA: PS - Perdedor de sal; VS - Virilizante simples; NC - Não clássica; PN - peso de nascimento; HAC - Hiperplasia Adrenal Congênita; M - masculino; F - feminino; I - sexo indefinido.

#### 4.3.3 Intercorrências Gestacionais e dos Recém-nascidos

A informação da IG estava disponível em 22 prontuários, sendo que 20 RN (90%) nasceram a termo e dois (9%) prematuros. Todos os prematuros tinham IG entre 34 e 36,5 semanas, portanto prematuros tardios. Entre os nascidos a termo, sete foram classificados como termo precoce e 13 como termo. Não houve casos relatados de nascimento pós termo.

Não houve casos confirmados com Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH classificados como PIG, 21 (87,5%) nasceram AIG e 2 (8,3%) GIG. Vinte e um (87,5%) nasceram com peso acima de 2500g e dois (12,5%) tiveram peso entre 2001 e 2500g. Não houve relatos de PN menor que 2000g neste grupo.

Não houve relato de intercorrências na gestação destes pacientes, mas cinco (22,7%) apresentaram uma ou mais intercorrências no período neonatal. A intercorrência mais comum foi icterícia, presente nos cinco casos, seguida de síndrome de desconforto respiratório em dois casos. Houve um caso de gemelaridade e infecção neonatal, cujo irmão não é portador da doença.

#### 4.3.4 Dosagens de 17-OHP na Amostra de Sangue Colhida em Papel Filtro

As dosagens de 17-OHP na primeira amostra de sangue colhida em papel filtro variaram de 14 a 447 ng/mL. As dosagens de 17-OHP na segunda amostra variaram de 34,8 a 674 ng/mL. O caso 14 teve a primeira coleta precoce e apresentou valor de 17-OHP de 14 ng/mL. Na segunda amostra, colhida aos 8 dias de vida, valor de 17-OHP no teste foi 34,9 ng/mL e por esta razão foi convocado para consulta.

#### 4.3.5 Dosagens Hormonais Séricas do Grupo Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH

As dosagens séricas de 17-OHP foram realizadas por diferentes métodos, RIA (n = 6) e ELISA (n = 14). Dois pacientes realizaram dosagens por espectrometria de massas em laboratório privado (Tabela 4).

TABELA 4 – VALORES DE 17-OHP SÉRICO GRUPO HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH

MÉTODO	Dosagem de 17-OHP sérico (ng/dL)		
	Mediana	Mínimo	Máximo
RIA (n=6)	740,5	299	3.254
ELISA (n=14)	4.070	933,9	100.000

FONTE: A Autora, (2017)

NOTA: RIA – Radioimunoensaio; ELISA - Enzimaimunoensaio.

A androstenediona foi dosada por quimiluminescência em 20 pacientes. Os valores variaram entre 6 e maior que 10 ng/dL.

A testosterona sérica foi dosada em 20 pacientes. As medianas foram 304,23 ng/dL, variando de 48,25 a 1091,7 ng/dL nos meninos e 251,9 ng/dL, variando de 42,9 a 1168 ng/dL nas meninas.

#### 4.3.6 Dosagens de Eletrólitos

Dentre os pacientes com a forma perdedora de sal, a média dos valores de sódio foi  $129 \pm 7$  mEq/L. Os dois portadores da forma virilizante simples da doença tinham valores de sódio normais.

Os níveis séricos de potássio estavam acima de 5,5 mEq/L em dez pacientes. A média dos valores de potássio sérico no grupo perdedor de sal foi  $5,6 \pm 1,6$  mEq/L. A Tabela 5 apresenta os principais resultados dos exames laboratoriais dos pacientes com HAC-D21OH.

TABELA 2 - EXAMES LABORATORIAIS DOS PACIENTES PORTADORES DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH IDENTIFICADOS PELO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL DO PARANÁ ENTRE AGOSTO / 2013 A JULHO / 2016

Caso	Forma de HAC	Sexo	1º 17 OHP Papel filtro ‡	Idade 1ª coleta †	2º 17 OHP Papel filtro ‡	Idade 2ª coleta †	17 OHP sérico •, T	Testosterona •	Δ4 ****, T	Na ∞	K ∞
1	PS	F	157	2	249	11	954 *	648		122	7,2
2	PS	F	60,8	2	196,9	13		75,72	>10	131	6,0
3	PS	M	408	4			527 *	1091,7	>7,7	115	7,0
4	PS	F	262	2	229	19	3524 *	836	>10	128	6,8
5	PS	F	147	1			12782 *	275,41	>10	131	7,4
6	PS	F	447	2	508	7	3570 ***, #,	16000T	>10	136	3,6
7	PS	M	196	1	590	9	3908 **	317,29	>10	135	4,8
8	VS	F	28	1	39,7	12	5010 **	69,92	8,74	138	4,6
9	PS	F	103	2	290	14	45382 **	137	>10	112	6,5
10	PS	F	404	2			299 *	42,9	>10	121	5,3
11	PS	F	18	2	88	4	4070 **	251,9	>10	140	4,4
12	PS	M	49,7	1	97	11	29000 **	76,71	8,8	133	6,5
13	PS	F	219	43	241	51	11950 **	67,4	8,9	130	5
14	PS	M	14	1	34,9	8	10000 **	92,55	>10	129	5,8
15	PS	F	259	2	674	14	10000**	1168	>10	122	
16	PS	M	371	3	421	11	6060 *, T	505,15	>6	121	4,5
17	PS	M	129	2	212	12	933,9 **	304,23	>10	133	4,6
18	PS	F	34,8	2	69	10	2383 **	535	>10	131	4,3
19	PS	M	190	2	34,8 #	25	2000 **		10	126	7,8
20	PS	M	18,8	2	87,7	21	2500 **	48,25	>10	132	5,5
21	NC	F	32,8	2	90,4	25	2010 ***	198	1,32 ***	140	5,6
22	PS	F	286	5			988 **		>10	132	5,5
23	PS	M	166	2	271	7	2000 **		10	127	5,9

FONTE: A Autora (2017)

NOTA: HAC - Hiperplasia Adrenal Congênita; PS - perdedor de sal; VS - virilizante simples; NC - não clássica; Δ4 - androstenediona; # - em tratamento com glicocorticoide; † - idade em dias de vida; T - exame realizado em laboratório externo. Métodos de dosagem de 17 OHP sérico: \* - Radioimunoensaio; \*\* - Enzimaimunoensaio; \*\*\* - Espectrometria de massas. Valores expressos em: ‡ -ng/mL (17 OHP papel filtro e Δ4); • - ng/dL (17 OHP sérico e testosterona), ∞ - mEq/L (Na e K).

#### 4.4 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS FALSO POSITIVO E HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH

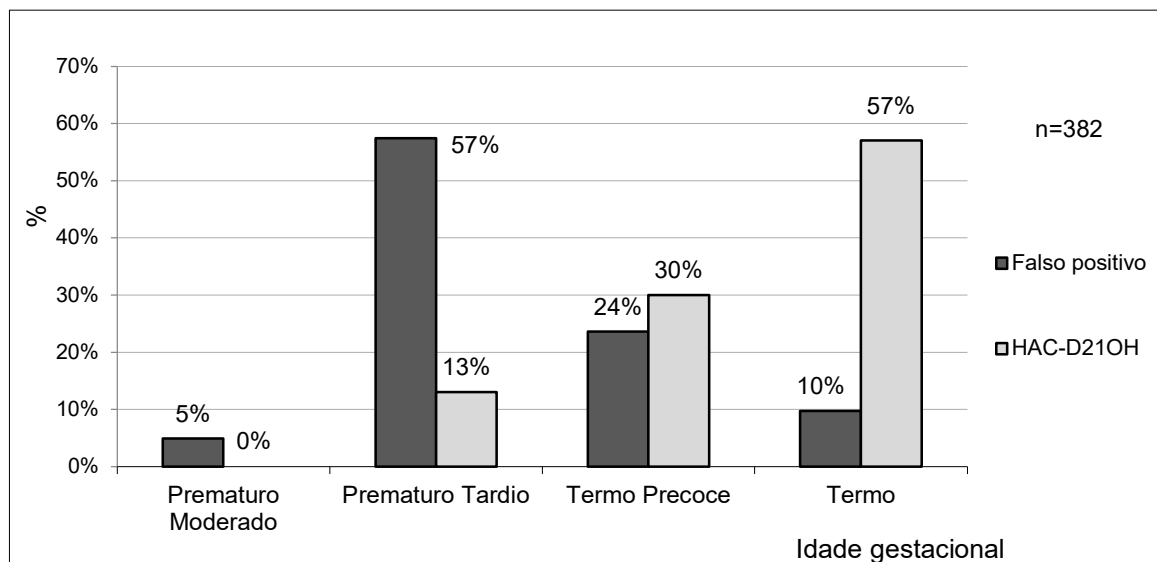
##### 4.4.1 Avaliação Clínica

Houve maior frequência de casos do sexo masculino no grupo FP que no grupo HAC-D21OH, com nível de significância limítrofe ( $p = 0,05$ ).

Os grupos foram semelhantes em relação às condições de nascimento, identificadas pelo índice de Apgar, e ao estado nutricional ( $p > 0,05$ ). Ambos tiveram predominância de RN AIG.

No entanto, o grupo FP apresentou maior prevalência de prematuridade ( $p < 0,001$ ), (Gráfico 15). As intercorrências gestacionais e do RN no período neonatal, também foram mais frequentes no grupo F P ( $p < 0,001$ ).

GRÁFICO 15 – DISTRIBUIÇÃO QUANTO À IDADE GESTACIONAL NOS GRUPOS FALSO POSITIVO E HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH



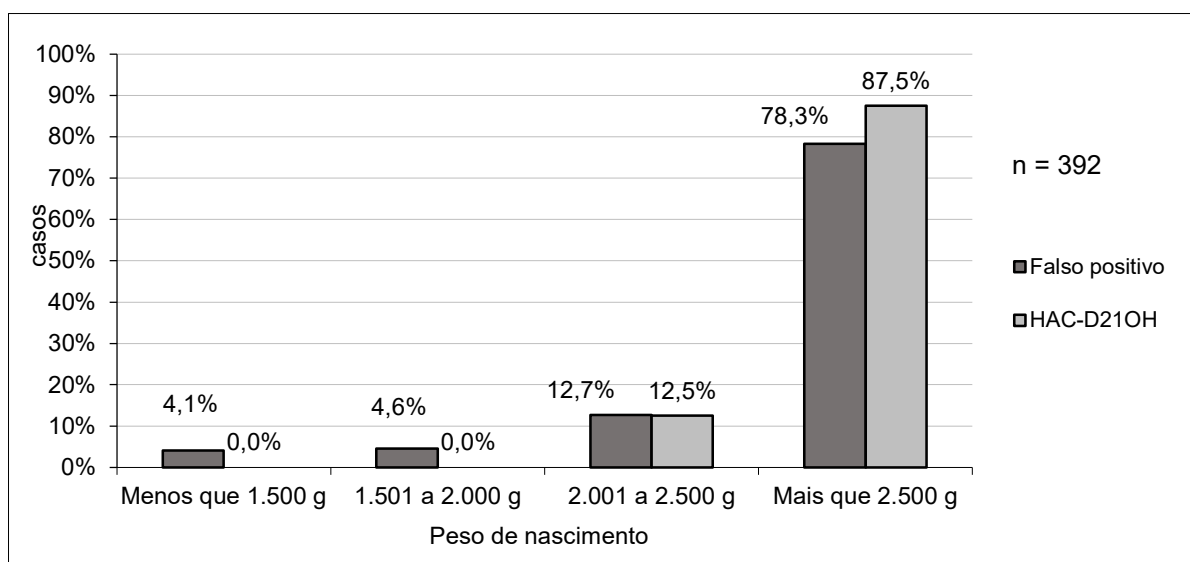
FONTE: A Autora (2017)

NOTA: HAC-D21OH – Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH.

A maioria dos pacientes nasceu com mais de 2500 g. Quando os pacientes foram distribuídos de acordo com a categoria de peso utilizada pelo SRTN para

avaliação do valor de 17-OHP no TTN, a distribuição foi semelhante nos dois grupos ( $p > 0,05$ ). O grupo HAC-D21OH não apresentou casos com peso menor que 2000 g (Gráfico 16).

GRÁFICO 16 – DISTRIBUIÇÃO ENTRE AS CATEGORIAS DE PESO NOS GRUPOS FALSO POSITIVO E HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH



FONTE: A Autora (2017)

NOTA: HAC-D21OH – Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH.

Observou-se menor PN entre os RN do grupo FP ( $p < 0,01$ ).

As medianas de idade na coleta do TTN foram iguais: dois dias de vida. A mediana de idade na de primeira consulta foi menor no grupo dos portadores da doença ( $p < 0,01$ ). A Tabela 6 resume a comparação entre os dois grupos quanto às características clínicas.



TABELA 6 - COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ENTRE OS GRUPOS FALSO POSITIVO E HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH

Características	FALSO POSITIVO n=369		HAC-D21OH n=23		p
	n (%)	Média ± DP / Mediana (mínimo- máximo)	n (%)	Média ± DP / Mediana (mínimo- máximo)	
IG (semanas)	361	35,8 ± 2,4	22	38,6 ± 1	
Classificação quanto à IG		361		22	
Prematuro extremo		8 (2,2%)		0 (0%)	
Prematuro moderado		18 (4,9%)		0 (0%)	
Prematuro tardio		212 (57,4%)		2 (9,0%)	
Total de prematuros		238 (64,5%)		2 (9,0%)	p < 0,001
Termo precoce		87 (23,6%)		7 (31,8%)	
Termo completo		36 (9,7%)		13 (59,2%)	
Total de termo		123 (33,3%)		20 (91,0%)	
PN		2.767 ± 617 g		3.220 ± 518 g	p < 0,01
Categorias de PN					
Menos que 1.500 g		16 (4,1%)		0 (0,0%)	p > 0,05
1.501- 2.000 g		17 (4,6%)		0 (0,0%)	
2.001- 2.500 g		47 (12,7%)		2 (9,0%)	
Mais que 2500 g		289 (78,3%)		21 (91,0%)	
Intercorrências					
Neonatais		62%		22,7%	p < 0,01
Gestacionais		31,2%		0%	p > 0,05
Sexo					
Masculino		236 (63,9%)		9 (40,9%)	p < 0,01
Feminino		133 (36,1%)		13 (59,1%)	
Idade coleta (dias)		2 (0-65)		2 (1-43)	
Idade 1ª consulta (dias)		23 (7-147)		14 (3- 52)	p < 0,01

FONTE: A Autora (2017)

NOTA: RN – recém-nascido; TTN – teste de triagem neonatal; HAC-D21OH – Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH; PN - peso de nascimento; IG - idade gestacional; g - grama. Testes Mann-Whitney; T-Student para variáveis contínuas e  $\chi^2$  de Pearson para variáveis categóricas; nível de significância p < 0,05.

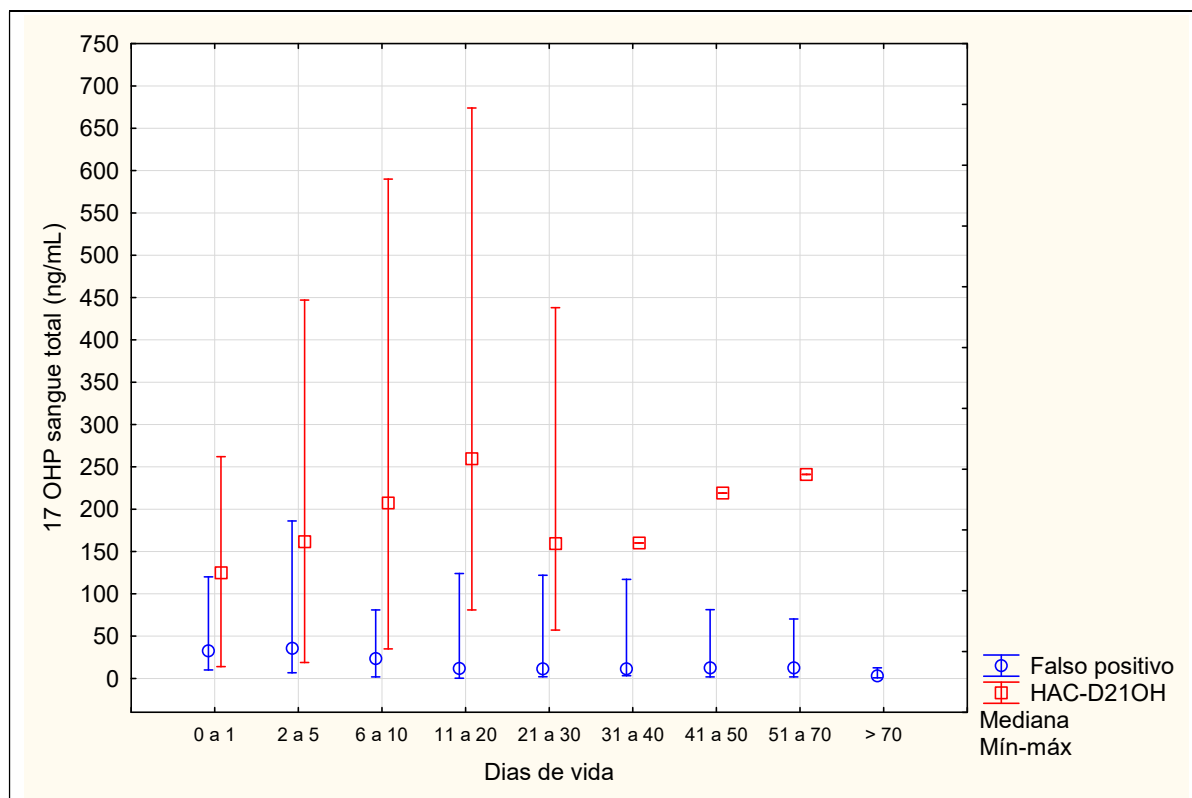
#### 4.4.2 Avaliação Laboratorial

##### 4.4.2.1 Dosagem de 17-OHP em Papel Filtro

As dosagens dos níveis de 17-OHP em papel filtro foram classificadas de acordo com a idade no momento da coleta e evidenciaram mediana com valores mais altos no grupo HAC-D21OH que no grupo FP. Observa-se que houve sobreposição de valores de 17-OHP entre os grupos, especialmente nos primeiros trinta dias de vida e que a amplitude dos níveis hormonais nos casos portadores de HAC-D21OH foi maior que nos portadores de resultado FP. Nos primeiros três dias de vida os valores das medianas foram semelhantes nos dois grupos. Porém, quando o paciente era portador de HAC-D21OH, houve elevação dos valores de 17-OHP com a idade na coleta do teste, enquanto no grupo falso positivo não se observou aumento significativo destes valores com a idade. O grupo FP não apresentou casos com 17-OHP maior que 200 ng/mL. (Gráfico 17).

Os valores de 17-OHP em papel filtro na primeira e segunda amostra apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com medianas maiores no grupo dos pacientes confirmados com a doença ( $p < 0,01$ ). Foi calculada também o delta entre os valores de 17-OHP na primeira e na segunda amostra de sangue em papel filtro de cada paciente, independentemente da idade no momento da coleta. No grupo FP em 80% dos casos houve redução ou manutenção dos valores de 17-OHP. Esta redução foi de 75,2% do valor inicial em mediana, variando de 1,2% a 99,5%. Nos casos em que houve aumento ( $n = 52$ ), a elevação não foi maior que 23,5%. Nos 18 casos de portadores de HAC-D21OH que tiveram duas amostras analisadas, apenas um caso mostrou diminuição no valor de 17-OHP entre a primeira e segunda amostra de sangue em papel filtro, e a diminuição foi inexpressiva, de 262 ng/mL para 229 ng/mL. O segundo valor, apesar de 12,6% menor que o primeiro, ainda assim foi extremamente elevado. Em 95% ( $n = 17$ ) dos casos houve aumento dos níveis de 17-OHP, e este aumento foi, em mediana, de 50%. A diferença do delta dos valores de 17-OHP entre os grupos foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (Tabela 6).

GRÁFICO 17 – MEDIANA DOS VALORES DE 17- OHP NO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL DO GRUPO FALSO POSITIVO E HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH DE ACORDO COM A IDADE NO MOMENTO DA COLETA



FONTE: A Autora (2017)

NOTA: HAC-D21OH – Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH; n = 392.

TABELA 3 – COMPARAÇÃO DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE 17- OHP OBTIDOS NA PRIMEIRA E SEGUNDA AMOSTRA DE SANGUE EM PAPEL FILTRO ENTRE OS GRUPOS FALSO POSITIVO E HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH

Grupo	Frequência de casos com aumento de 17-OHP no TTN (%)	Aumento (mediana) (%)	Frequência de casos sem alteração ou com redução de 17-OHP no TTN (%)	Redução (mediana) (%)
Falso Positivo (n = 260)	20% (n=52)	23,5%	80% (n=208)	75,2%
HAC-D21OH (n = 18)	95,6% (n=22)	50%	5,5% (n=1)	12,6%

FONTE: A Autora (2017)

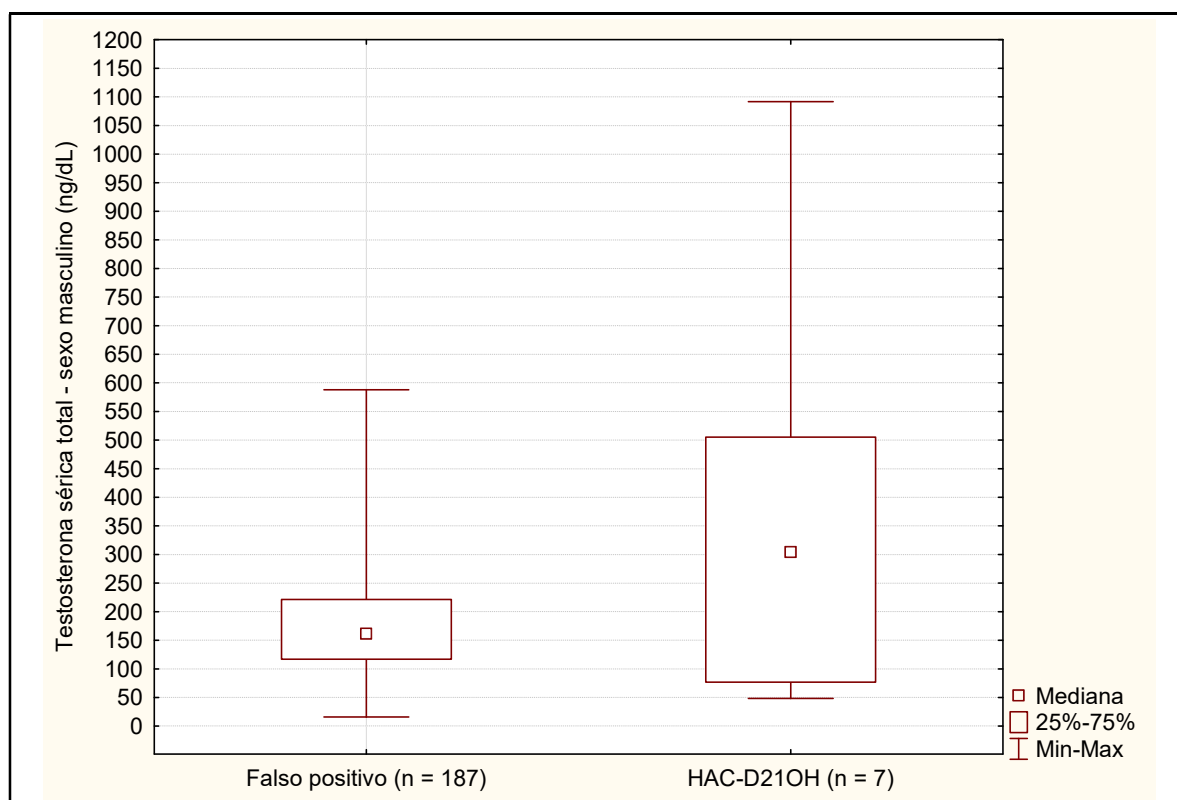
NOTA: TTN – Teste de Triagem Neonatal; HAC-D21OH – Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH.

A partir destes dados, observou-se que o risco relativo do RN ter a doença quando há um aumento do valor de 17-OHP entre a primeira e segunda amostra foi 5,4 (IC 95% = 4,1 – 7).

#### 4.4.2.2 Testosterona e Androstenediona

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas dos valores de testosterona na primeira consulta nos meninos dos grupos FP e HAC-D21OH. A amplitude dos resultados de testosterona foi maior nos portadores da doença (Gráfico 18).

GRÁFICO 18 – COMPARAÇÃO DAS MEDIANAS DOS NÍVEIS DE TESTOSTERONA ENTRE O GRUPO DE FALSOS POSITIVOS E PORTADORES DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH DO SEXO MASCULINO

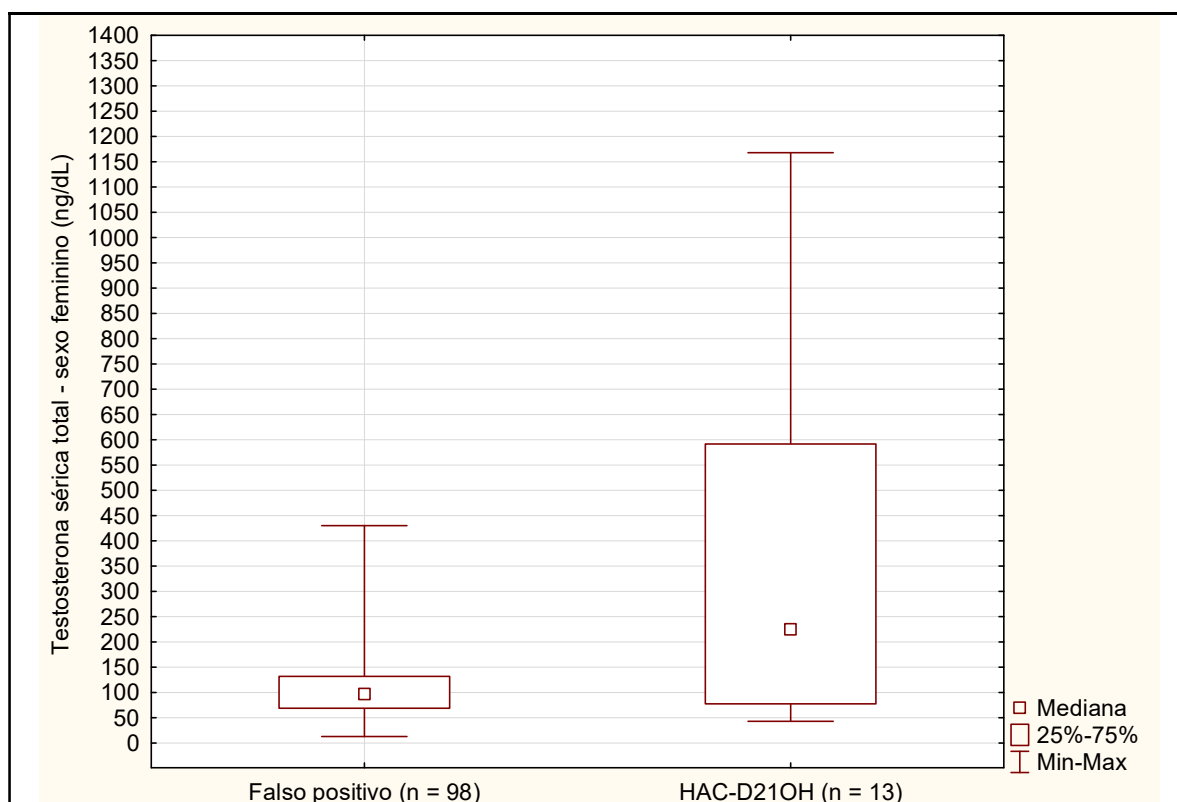


FONTE: A Autora (2017)

NOTA: n = 194; HAC-D21OH – Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH. Teste de Mann-Whitney: p = 0,46.

O grupo FP apresentou um número maior de pacientes do sexo masculino, enquanto no grupo de pacientes com a doença houve predomínio do sexo feminino. As medianas dos valores de testosterona sérica encontradas nas meninas portadoras da doença foram significativamente maiores que nas meninas do grupo FP ( $p = 0,01$ ). Da mesma forma que nos meninos, a amplitude dos valores encontrada foi maior no grupo com HAC-D21OH (Gráfico 19).

GRÁFICO 19 – COMPARAÇÃO DAS MEDIANAS DOS NÍVEIS DE TESTOSTERONA ENTRE O GRUPO DE FALSOS POSITIVOS E PORTADORES DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH DO SEXO FEMININO



FONTE: A Autora (2017)

NOTA: HAC-D21OH – Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH;  $n = 111$ ; Teste de Mann-Whitney:  $p = 0,01$ .

A mediana dos valores de androstenediona sérica analisados em amostra colhida na primeira consulta também foi maior no grupo de pacientes confirmados com a doença ( $p < 0,001$ ).

Na Tabela 7 estão resumidos os valores de 17-OHP do TTN e da segunda amostra em papel filtro, testosterona e androstenediona dos pacientes dos grupos FP e portador de HAC-D21OH.

TABELA 4– COMPARAÇÃO ENTRE OS VALORES HORMONAIS DOS PACIENTES NOS GRUPOS FALSO POSITIVO E HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH

EXAME	GRUPO						p
	FALSO POSITIVO			PORTADOR DE HAC-D21OH			
	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	
17-OHP 1º papel filtro (ng/mL)	15,1	35,2	186	14	157	447	p < 0,01
17-OHP 2º papel filtro (ng/mL)	0,26	12,6	122	34,9	220,5	674	p < 0,001
Testosterona meninas (ng/dL)	12,9	95,3	430	42,9	251,9	1168	p = 0,01
Testosterona meninos (ng/dL)	16,07	161,7	588	48,25	304,23	1091,7	p = 0,46
Androstenediona (ng/mL)	0,3	5,03	10	1,32	>10	>10	p < 0,001

FONTE: A Autora (2017)

NOTA: HAC-D21OH – Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência de 21-OH. Teste de Mann-Whitney.

#### 4.5 DETERMINAÇÃO DE SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, ACURÁCIA, VALOR PREDITIVO POSITIVO E VALOR PREDITIVO NEGATIVO DA TRIAGEM NEONATAL PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA NO PARANÁ NO PERÍODO DO ESTUDO

Para as determinações de sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos positivo e negativo do método utilizado para dosagem de 17-OHP em papel filtro foram analisados os dados fornecidos pela FEPE: número total de exames de primeira coleta do TNN no período e o número total de RN e convocados para consulta no período do estudo.

Como padrão ouro foi utilizada a combinação da avaliação dos valores evolutivos de 17-OHP séricos e 17-OHP do TTN com a avaliação clínica dos

pacientes. Não houve relato ao SRTN-PR de nenhum caso triado como negativo que posteriormente confirmou a doença durante o período do estudo, por isso para todos os cálculos foi considerado que não houve caso falso negativo.

A sensibilidade foi de 100%, a especificidade foi de 99,9%, a acurácia do método foi de 99,9%, o valor preditivo positivo foi de 5,1%, o valor preditivo negativo foi de 100%, a taxa de falso positivo foi 0,08% e a taxa de reconvocação foi 0,99%.

## 5 DISCUSSÃO

No Estado do Paraná o Serviço de Referência responsável pela TN, FEPE, já realizava a triagem de Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Anemia Falciforme e outras Hemoglobinopatias, Fibrose Cística e Deficiência de Biotinidase desde a década de 80. A logística de coleta e envio de amostras, realização de exames e busca ativa já estavam estabelecidas. Nem por isso a implantação da TN para HAC deixou de ser um desafio. Uma doença com espectro clínico bastante amplo, ao mesmo tempo com morbimortalidade importante e muitos fatores interferentes nos resultados laboratoriais, tanto do TTN quanto dos exames confirmatórios, exigiu e continua exigindo planejamento cuidadoso e constante avaliação dos resultados.

### 5.1 COBERTURA DO PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL NO ESTADO DO PARANÁ

Com o objetivo de realizar a TN em todos os RN do Estado, O SRTN-PR orienta a coleta do TTN na maternidade, antes da alta hospitalar e após 48 horas de vida. A Lei Estadual nº. 8627/87 (Paraná, 1987) determina a gratuidade e obrigatoriedade de realizar o TTN em todos os RN do Estado, independentemente da realização de testes de triagens ampliados ou particulares e da maternidade pertencer ao serviço público ou privado. A Academia Americana de Pediatria já recomendava a coleta do TTN antes da alta da maternidade desde 1992 (American Academy of Pediatrics, 1992).

No período do estudo a FEPE informou a realização de um número de exames 21,6% maior que o número de RN no Estado. Provavelmente, isto correu por dois fatores: crianças que nasceram nos estados ou países vizinhos e colhem o TTN no Paraná ou crianças que repetiram o teste e tiveram o segundo exame cadastrado como um novo paciente, e não como outra coleta do mesmo paciente. Considerando estes fatores, estima-se que a cobertura do PNTN no Paraná seja próxima de 100% dos nascidos vivos do Estado.



A diferença entre as coberturas atuais do PNTN observada nos estados brasileiros é grande. Pode ser explicada, em parte, pela prática da coleta do TTN em serviços privados, bem como aspectos geográficos, socioculturais, econômicos e administrativos. Ressalte-se aqui a importância da coleta do teste de triagem neonatal do PNTN que, por se tratar de um programa de saúde pública, prevê a busca ativa dos casos suspeitos das doenças triadas e oferece o acompanhamento e tratamento aos pacientes com confirmação diagnóstica. Os laboratórios que realizam testes de triagem ampliados, apesar de pesquisarem um número maior de doenças, não têm a mesma agilidade em divulgar os resultados, não fazem busca ativa e não têm nenhum comprometimento com o tratamento. Assim, a recomendação é que o TTN do SUS seja realizado em todos os RN, mesmo que os testes ampliados sejam executados por opção da família ou do pediatra assistente. Entretanto, não é possível descartar que uma parte dos RN do Brasil não sejam submetidos à TN. Estima-se que no Paraná todos os RN do estado realizam o teste do PNTN, pois a primeira coleta do TTN é realizada preferencialmente nas maternidades antes da alta hospitalar, enquanto em outros estados do Brasil é realizada após a alta nas Unidades Básicas de Saúde.

## 5.2 PREVALÊNCIA DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21OH

A prevalência mundial de HAC varia com o país e a etnia. Na Europa varia de um caso para 10.749 nascidos vivos na Suíça a um para 25.000 na Bélgica (Steigert *et al.*, 2002; Van Der Kamp; Wit, 2004; Coulm *et al.*, 2012); no Japão um para 19.859 (Tsuji *et al.*, 2015); nos Estados Unidos, entre um para 15.000 e um para 18.170 (Therrell, 2001; Pearce *et al.*, 2016); em Cuba, um caso para 15.931 nascidos vivos (González *et al.*, 2013); na Argentina, um para 8.937 (Grunieiro-Papendieck *et al.*, 2008). A maior prevalência descrita é, entre os esquimós Yupik, no Alasca, um caso para 280 nascidos vivos, onde foi realizado o primeiro projeto piloto de triagem neonatal para HAC (Pang *et al.*, 1982).

No Brasil, a triagem para HAC é realizada rotineiramente desde 1997 em Goiás (Silveira *et al.*, 2008), e desde 2001 em Santa Catarina, com prevalências de um caso para 10.325 e um para 14.972 nascidos vivos, respectivamente (Nunes *et*

*al.*, 2013; Nascimento *et al.*, 2014). Apesar de todos os estados brasileiros estarem na fase IV do PNTN (Saúde, 2014a), ainda não há dados disponíveis a respeito da TN para HAC em muitos deles. O projeto piloto para esta triagem em Minas Gerais encontrou prevalência de um caso para 19.927 (Pezzuti, *et al.*, 2014). O Rio Grande do Sul foi incluído na fase IV do PNTN em 2013, e divulgou dados de maio de 2014 a abril de 2015, com prevalência de um caso para 13.551 em aproximadamente 75% dos RN vivos naquele período (Kopacek *et al.*, 2017). No Paraná, a prevalência encontrada neste estudo, é de um caso para cada 21.585 nascidos vivos. No Brasil, um país de dimensões continentais há heterogeneidade da incidência de HAC, assim como na Europa e Estados Unidos.

A região Sul do Brasil tem uma área menor que o Estado de Minas Gerais, e sua população é constituída principalmente de caucasianos, representados por descendentes de imigrantes açorianos, espanhóis, alemães, italianos, poloneses, ucranianos, bielorrussos, uruguaios, argentinos, além de uma pequena quantidade de escravos africanos e da população nativa constituída de diferentes grupos indígenas. Minas Gerais, por sua vez, estado pertencente à região Sudeste - a mais populosa do Brasil - tem a maior parte da população de origem portuguesa, indígena e de escravos africanos, vindos durante a época da mineração. Um fato interessante foi a prevalência de HAC-D21OH encontrada no Paraná ser semelhante a Minas Gerais, porém diferente dos estados vizinhos Santa Catarina e Rio Grande do Sul.

Entretanto, quando a prevalência em cada mesorregião do estado foi pesquisada, verificou-se que é próxima a 1:14.000 e 1: 5.500 nascidos vivos no Oeste e Sudoeste, maior que no Norte Central, próxima a 1: 14.000, e mais que o dobro das mesorregiões Metropolitana de Curitiba e Centro Oriental, entre 1: 30.000 e 1: 32.000. A prevalência de HAC-D21OH maior nas regiões Oeste e Sudoeste do estado assemelha-se à descrita na Argentina e Rio Grande do Sul e é maior que a encontrada em Santa Catarina. Uma possível explicação seria a colonização destas regiões paranaenses, que ocorreu em meio a muitos conflitos. Inicialmente entre os indígenas e jesuítas espanhóis, depois por argentinos e paraguaios e, após 1930, destacou-se a ocupação por migrantes, principalmente de origem italiana e alemã, provenientes dos estados de Santa Catarina e Rio Grande do Sul (Priori, 2012).

### 5.3 IDADES DOS PACIENTES NA COLETA DO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL E DA PRIMEIRA CONSULTA

A coleta da amostra de sangue na TN deve ser realizada em uma faixa de idade na qual o nível hormonal no sangue em papel filtro não sofra interferência dos hormônios esteroides placentários e não haja demora no estabelecimento do diagnóstico, com exposição do RN a risco de crise de insuficiência adrenal aguda (Brasil, 2016). O MS recomenda a coleta sanguínea entre o 3º e o 5º dias de vida. Neste estudo, em aproximadamente três quartos dos RN a coleta foi efetuada neste período, o que resultou na identificação oportuna dos casos suspeitos e convocação para consulta. A diferença entre as medianas de idade na primeira consulta dos grupos FP (23 dias) e com doença confirmada (14 dias) ocorreu porque muitos do grupo FP apresentaram inicialmente elevação moderada de 17-OHP no TTN e necessitaram de uma segunda dosagem em papel filtro antes da convocação para consulta segundo o protocolo da FEPE. Dados semelhantes foram relatados em Santa Catarina (Nascimento *et al.*, 2014).

A coleta de sangue em papel filtro enquanto o RN está na maternidade garante uma cobertura mais abrangente da triagem. Entretanto, um obstáculo à idade ideal da coleta, que não é exclusivamente brasileiro, é a alta precoce do binômio mãe-RN com o objetivo de redução dos custos da internação (Gruneiro De Papendieck *et al.*, 1998). Desta forma, não é incomum a coleta do sangue antes do terceiro dia de vida do RN, como ocorreu em 13% dos RN avaliados neste estudo. Segundo alguns autores a coleta precoce é a responsável pelo maior número de casos FP. A presença de hormônios maternos nas primeiras horas de vida e a imaturidade do eixo HHA seriam as possíveis causas da elevação transitória de 17-OHP nas primeiras horas de vida (Van Der Kamp; Wit, 2004; Greaves *et al.*, 2015). A alta precoce não é a conduta ideal segundo as recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria e do MS, por serem as primeiras 48h de vida fundamentais para o acompanhamento do RN (Brasil, 1993; Costa, 2012). Além disso, no que tange a TN, há o risco de deixar de identificar algumas das doenças pesquisadas. No caso da HAC, ao aumentar a ocorrência de resultados falsos positivos, a coleta precoce onera o sistema de saúde, pois resulta em um elevado número de

convocações para consultas e exames desnecessários, além de causar grande preocupação para estas famílias.

No outro extremo de idade, a coleta tardia expõe os RN a grande risco de óbito decorrente da crise de perda de sal, e fere o principal objetivo da TN, o diagnóstico precoce e a instituição do tratamento em tempo oportuno. Durante o período do estudo, em 14 pacientes convocados para consulta, a primeira coleta do TTN ocorreu com mais de 30 dias de vida. A maioria destes casos tinha resultado FP no TTN, com exceção de uma menina, portadora da forma perdedora de sal de HAC-D21OH, que foi submetida ao TTN com 43 dias de vida (caso 13). A paciente tinha a genitália virilizada (Prader III) e isto foi verificado pelo pediatra assistente. Porém, a menor recebeu alta sem realizar o TTN e sem a conduta adequada frente ao DDS. O resultado de 17OHP foi 219 ng/mL e, apesar de não apresentar desidratação ao exame clínico, tinha perda de peso, a dosagem de sódio sérico foi de 130 mEq/L e iniciou tratamento com glicocorticoide e mineralocorticoide. O fato de esta paciente ter chegado aos 51 dias de vida sem crise adrenal aguda sugere que ela seja portadora de uma forma de HAC com algum grau de ação enzimática. No Rio Grande do Sul ocorreu situação semelhante, porém com um desfecho trágico, o óbito do paciente (Kopacek *et al.*, 2017).

#### 5.4 PACIENTES PORTADORES DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH

Os RN atendidos na UEP foram provenientes de todas as mesorregiões do Paraná, e os pacientes confirmados com a doença estão distribuídos por quase todo o Estado, com maior prevalência nas regiões Oeste e Sudoeste.

Apesar da mediana da idade na primeira consulta ter sido 14 dias de vida, de acordo com as orientações do MS (Saúde, 2016b), a mediana de idade no início do tratamento foi de 10 dias. Esta foi menor que a mediana da idade na primeira consulta porque em seis pacientes o tratamento iniciou antes da avaliação na UEP. Estes RN estavam internados quando o resultado do TTN evidenciou a forte suspeita de HAC, e o tratamento foi instituído pelo pediatra assistente, sob orientação da equipe médica da FEPE.

Como salientado anteriormente, um dos objetivos da TN para HAC-D21OH é a prevenção do óbito devido à crise de perda de sal (Van Der Kamp; Wit, 2004; Leão; Aguiar, 2008; Yoo; Grosse, 2009). Dentre os 20 pacientes portadores da forma perdedora de sal, 14 apresentavam sódio sérico menor que 131 mEq/L na primeira consulta, e oito deles ainda não tinham completado 2 semanas de vida. Apesar de estes pacientes apresentarem perda salina e baixo ganho ponderal, foi possível iniciar tratamento em tempo hábil e prevenir o óbito. É importante ressaltar que também não houve notificação de óbito neonatal devido à HAC-D21OH no Estado do Paraná durante todo o período do estudo.

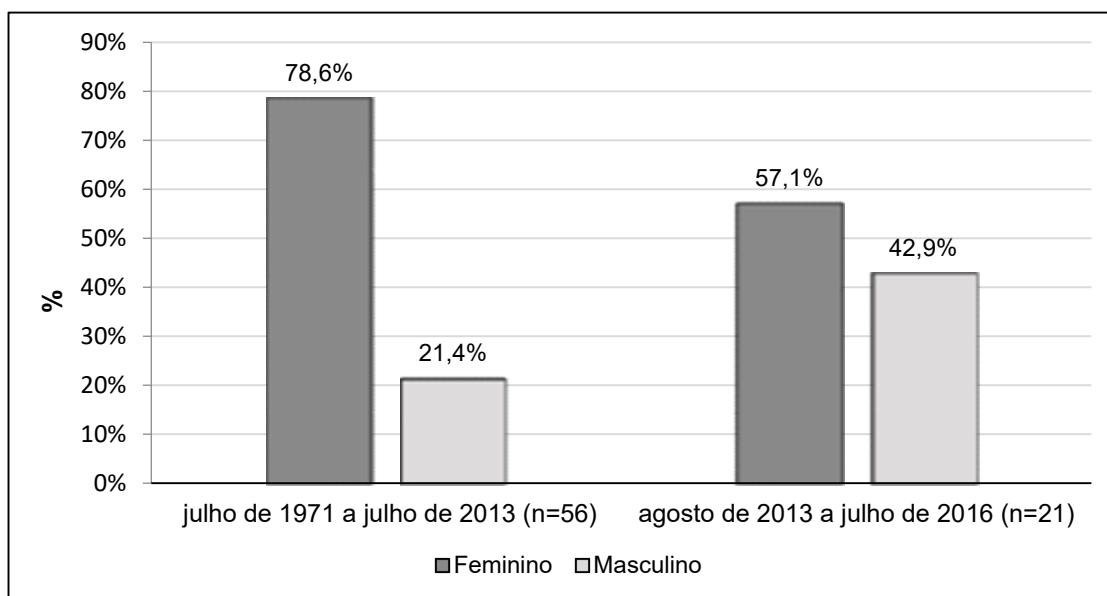
Outro objetivo da TN é evitar a designação incorreta de sexo em meninas com virilização da genitália externa (Brosnan *et al.*, 2001; Van Der Kamp; Wit, 2004). Neste estudo houve um caso de recém-nascida com registro civil masculino e que foi encaminhada para orquidopexia (caso 9). Antes do ato cirúrgico a família foi alertada pela FEPE devido à alteração do TTN; o diagnóstico e o tratamento instituídos e, em seguida, redesignação do sexo, com correção do registro civil. O risco de óbito durante o procedimento cirúrgico com indicação errada foi evitado. Em oito das 13 meninas com DDS, a alteração da genitália externa foi percebida ao nascimento e foram encaminhadas para investigação antes mesmo da alta hospitalar. Estas pacientes provavelmente teriam o diagnóstico de HAC mesmo sem a TN, ainda que provavelmente tardio. Entretanto, outras cinco meninas com alteração da genitália externa poderiam ter ido a óbito por serem portadoras da forma perdedora de sal e não terem recebido o manejo adequado frente a esta situação. Três delas receberam alta hospitalar e encaminhamento ambulatorial para prosseguir a investigação, uma (Prader II) não teve a alteração da genitália percebida e outra (Prader V) recebeu designação de gênero masculino. Mesmo na presença de genitália atípica, a suspeita de HAC é infrequente nos serviços de neonatologia do Estado. Esta situação ocorre também nos serviços de outros estados do Brasil (Hayashi *et al.*, 2011; Hayashi *et al.*, 2017; Kopacek *et al.*, 2017 (Pezzuti, *et al.*, 2014b), e em países como Holanda, Suíça e Inglaterra (Van Der Kamp *et al.*, 2001; Steigert *et al.*, 2002; Nordenstrom *et al.*, 2005). A HAC é uma doença rara, pouco conhecida por muitos pediatras e estes profissionais podem confundir os sintomas inespecíficos da crise de perda de sal com outras doenças mais comuns nesta idade, deixando de fazer o diagnóstico correto especialmente em meninos, que não apresentam alteração genital (Nordenstrom *et al.*, 2005).

Em cinco RN o diagnóstico inicial foi modificado: um foi classificado como portador da forma virilizante simples e foi reclassificado como portador da forma perdedora de sal; outra RN foi inicialmente classificada como perdedora de sal e foi reclassificada como portadora da forma virilizante simples e outros três RN iniciaram tratamento com glicocorticoide que na evolução foi suspenso e posteriormente foram incluídos no grupo falso positivo. Estes dados mostram que o acompanhamento clínico e laboratorial cuidadoso destes pacientes em um centro especializado é crucial para o diagnóstico e o tratamento adequados, por ter a doença amplo espectro de gravidade. Assim, pois, esses RN precisam ser seguidos de perto para definir a forma da doença, principalmente quando a primeira consulta é precoce e o sódio plasmático é normal, uma vez que a perda salina pode iniciar depois da primeira avaliação, fato também observado por Hayashi (2015). A TN foi determinante no diagnóstico e início precoce do tratamento da maioria dos casos com as formas clássicas da doença. Recomenda-se, ainda, que o atendimento dos pacientes suspeitos de HAC pelo PNTN não seja descentralizado.

Em relação à distribuição por sexo, a frequência neste estudo foi de 60,8% do sexo feminino. Por se tratar de uma doença autossômica recessiva, a expectativa é encontrar distribuição semelhante de meninos e meninas (Brosnan *et al.*, 2001; Van Der Kamp; Wit, 2004). O levantamento histórico de 100 pacientes portadores da forma clássica da doença, atendidos na UEP entre julho de 1971 e julho de 2013, identificou 70% de pacientes do sexo feminino (Falavinha, não publicado, 2013). Esta proporção feminino; masculino de 2,3: 1 assemelha-se à encontrada na Inglaterra antes do início da TN, de 2,9:1 (Grosse, Van Vliet, 2007). Observa-se que após a implantação da TN, embora tenha havido um aumento do número de meninos diagnosticados, comparando-se o percentual atual e o histórico não houve diferença significativa. No entanto, quando avaliados apenas os portadores da forma perdedora de sal, o percentual de meninas, que era de 78,6%, diminuiu para 57,1% após a implantação da TN (Gráfico 20). O predomínio de casos do sexo feminino entre os portadores da forma perdedora de sal antes de agosto de 2013 sugere que, sem a TN, os meninos portadores da forma mais grave da doença não foram identificados e foram a óbito. A relação feminino: masculino, de 1,4:1 do presente estudo é semelhante à de 1,6:1 encontrada em Minas Gerais (n = 8) por (Pezzuti *et al.*, 2014). Estas relações devem ser analisadas com cautela em virtude

do número reduzido de casos diagnosticados. Em Santa Catarina, em um grupo de 50 casos diagnosticados, a relação encontrada foi 1:1,17 (Nascimento *et al.*, 2014).

GRÁFICO 20 – PROPORÇÃO DE PACIENTES DO SEXO FEMININO E MASCULINO PORTADORES DA FORMA PERDEDORA DE SAL DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH ATENDIDOS NA UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA ANTES E APÓS A IMPLANTAÇÃO DA TRIAGEM NEONATAL



FONTE: A Autora (2017)

Dados da literatura mostram que 75% dos indivíduos afetados com a forma clássica são perdedores de sal (Speiser *et al.*, 2010; Miller; Flück 2014; Ishii *et al.*, 2015; Stewart, 2016). Dados semelhantes foram encontrados nos estados de Santa Catarina (n = 50) e Rio Grande do Sul (n = 8), 74% e 75%, respectivamente. Neste estudo, foram encontrados 95,4% de portadores da forma perdedora de sal entre os 22 pacientes com a forma clássica da doença; é provável que os percentuais possam ser diferentes à medida que a casuística seja ampliada. Por esta razão, cada SRTN deve estabelecer os percentuais das diferentes formas clínicas da doença na sua população alvo. Estudos moleculares poderão esclarecer se as diferenças em relação à incidência e às formas clínicas da doença reportadas nos estados do sul do Brasil estão relacionadas a um genótipo mais prevalente na população paranaense.

Observou-se que 91% dos pacientes portadores das formas clássicas da doença nasceram a termo, e os 9% prematuros tinham mais de 35 semanas de

gestação. Em relação ao PN, apenas um paciente nasceu com menos de 2500g (caso 16). Estes dados são semelhantes aos encontrados em estudos no sul do país (Nascimento *et al.*, 2014; Kopacek *et al.*, 2017).

## 5.5 CASOS FALSOS POSITIVOS

Nenhum dos RN com diagnóstico de TTN FP apresentou sinais clínicos da doença. Algumas crianças apresentavam ganho de peso insatisfatório, sem sinais de depleção ou distúrbio hidroeletrólítico e tinham histórico de intercorrências como infecção, dificuldades com a amamentação e síndrome de desconforto respiratório.

Entre as crianças do grupo FP, 70% eram prematuras, dado semelhante ao encontrado por Van Der Kamp *et al* (2001). Sabe-se que a prematuridade tem forte relação com os níveis séricos elevados de androgênios adrenais. A imaturidade da glândula, com predominância da zona fetal sobre a zona definitiva, (Lee *et al.*, 1989; Mesiano; Jaffe, 1997; Chung, 2014), além da imaturidade hepática, reduzindo o metabolismo de 17-OHP (Nordenstrom *et al.*, 2001), são possíveis causas de elevação transitória de esteroides adrenais (Nomura, 1997).

Outra situação que favorece a elevação dos níveis de 17-OHP nos RN, e é comum em prematuros, é a elevação do ACTH devido ao estresse neonatal (Nordenstrom *et al.*, 2001; Olgemoller *et al.*, 2003). O mesmo ocorre na presença de doenças, como por exemplo cardiopatia congênita (Murphy *et al.*, 1983). A Síndrome do desconforto respiratório é um fator independente na elevação da 17-OHP no TTN. (Ryckman *et al.*, 2012). No grupo FP deste estudo, 66% desenvolveram intercorrências neonatais, dados semelhantes aos encontrados por Pezzuti em Minas Gerais (2014).

Num primeiro momento, para diferenciar as crianças com elevação fisiológica de esteroides adrenais daquelas portadoras de HAC-D21OH, é necessária avaliação clínica cuidadosa, pois ainda não estão disponíveis os resultados das dosagens hormonais séricas (Huidobro-Fernandez *et al.*, 2011). Alguns pacientes deste estudo receberam tratamento inicial com glicocorticoide via oral, que na evolução foi suspenso porque os níveis de andrógenos estavam suprimidos, mesmo com baixas doses de hidrocortisona oral. O acompanhamento



clínico detalhado, além do laboratorial, foi fundamental nestes casos, evitando o uso indevido de corticoides por longo período de tempo em crianças saudáveis.

## 5.6 VALORES HORMONAIS

### 5.6.1 17-OHP no Teste de Triagem Neonatal

Um dos maiores desafios da TN para HAC é o estabelecimento de um valor de corte de 17-OHP, de tal modo que não deixe de diagnosticar algum RN portador de forma clássica de HAC-D21OH, e que resulte num número menor de convocação de pacientes com resultado FP. Quanto maior a sensibilidade do teste, menor o valor preditivo positivo, com maior índice de FP. Por ser a HAC-D21OH uma doença com elevado nível de morbimortalidade, a maioria dos serviços utiliza um valor de corte relativamente baixo e, conseqüentemente, número maior de resultados FP (Kwon; Farrell, 2000). Por esta razão, recomenda-se a adaptação destes valores de acordo com o PN, IG, ou ambos, uma vez que o PN tem correlação positiva com a IG (Van Der Kamp *et al.*, 2005; Hayashi *et al.*, 2011).

No Brasil, o MS, orientado pelo Grupo de Assessoramento Técnico (GAT), optou por utilizar valores de corte de acordo com o PN (Saúde, 2016b). As recomendações do GAT para estes valores de corte foram baseadas nos resultados encontrados no estudo realizado por Hayashi em 2011, na APAE-SP. Visando melhorar o valor preditivo positivo do teste, o mesmo grupo publicou dados recentes que mostram que a elevação de 17-OHP ocorre após o terceiro dia de vida, independentemente do PN e que os valores de corte poderiam ser ajustados de acordo com o PN e a idade no momento da coleta (Hayashi *et al.*, 2017). De acordo com estes autores, o percentil 99,8 de 17-OHP, adequado ao PN e a idade do RN no momento da coleta, poderia ser utilizado como valor de corte para São Paulo. Estes valores são mostrados no Quadro 4. Estes critérios não podem ser aplicados no Paraná, sob o risco de deixar de identificar alguns casos. Neste estudo, dois pacientes (casos 11 e 20) com a forma perdedora de sal tiveram a primeira coleta do TTN entre 48h e 72h de vida, apresentaram níveis de 17-OHP menores que 20 ng/mL e não seriam convocados para avaliação caso os critérios de Hayashi *et al.*

fossem utilizados. Outro caso (caso 21), também portador da forma perdedora de sal, apresentou valor de 17-OHP no TTN de 34,8 ng/mL, pelo que seria solicitada a repetição do teste com atraso no diagnóstico. Neste estudo, não se observou diferença significativa da mediana dos valores de 17-OHP do grupo FP quando se comparou valores de coleta feita antes ou após o 3º dia de vida. Por outro lado, no grupo portador de HAC-D21OH ocorreram cinco casos de coleta precoce, nos quais a mediana dos valores de 17-OHP foi menor que a dos pacientes cuja coleta foi feita a partir do 3º dia de vida.

QUADRO 4 - VALORES DE CORTE DE 17- OHP (ng/mL) EM PAPEL FILTRO DE ACORDO COM O PESO DE NASCIMENTO E IDADE NA COLETA DO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL (99,8ºPERCENTIL)

PESO DE NASCIMENTO	TEMPO DE VIDA NA COLETA	
	48 h a < 72h	> 72 h
< 1.500 g	120 ng/mL	173 ng/mL
1.501 – 2.000 g	71 ng/mL	90 ng/mL
2.001 – 2.500 g	39 ng/mL	66 ng/mL
> 2.500 g	20 ng/mL	25 ng/mL

FONTE: Hayashi, (2015)

Os valores de 17-OHP no TTN são inversamente proporcionais à IG e ao PN (Allen *et al.*, 1997; Huidobro-Fernandez *et al.*, 2011). Na amostra estudada verificou-se moderada correlação negativa tanto entre os níveis de 17-OHP no TTN com a IG ( $r = - 0,578$ ), como com o PN ( $r = - 0,609$ ). Van Der Kamp *et al* em 2005, também demonstrou correlações negativas, de  $r = - 0,708$  para o valor de 17-OHP no TTN com a IG e com o PN de  $r = - 0,561$  (Van Der Kamp *et al.*, 2005). Nesta amostra foram avaliados somente os casos com alteração dos níveis de 17-OHP no TTN. Não se pode afirmar qual a variabilidade dos valores deste metabólito na população de RN que não foi convocada pela FEPE para consulta.

A maior parte dos RN do grupo FP foram AIG e com peso de nascimento maior que 2.500 g. Dados semelhantes foram encontrados por Ryckman em Iowa (2012). Uma das grandes dificuldades do SRTN foi minimizar a convocação para consulta entre os prematuros limítrofes e os pacientes termo precoce que nasceram com peso acima de 2.500 g. Isto porque os valores de corte para este grupo são

menores, considerando que os RN com peso acima de 2.500 g não tenham fatores interferentes nos valores de 17-OHP.

A mediana dos valores de 17-OHP no TTN dos pacientes que confirmaram serem portadores da doença foi maior que a do grupo FP. No entanto, houve sobreposição de valores nos dois grupos, indicando que uma alteração no valor de corte atualmente utilizado poderia significar deixar de diagnosticar crianças doentes com elevação inicial inexpressiva de 17-OHP no TTN.

Observou-se que os valores de 17OHP no TTN em 80% dos pacientes do grupo FP não aumentaram em relação aos valores de 17-OHP da segunda amostra de sangue colhido em papel filtro. Por outro lado, no grupo de portadores de HAC-D21OH houve aumento de 17-OHP em 95% dos casos. Esta diferença entre o delta do grupo FP e do grupo com a doença foi semelhante à encontrada por Kopaceck *et al.* no Rio Grande do Sul (2017). Dois pacientes portadores de HAC forma perdedora de sal tinham resultados de 17-OHP pouco elevados no TTN. Um paciente (caso14) colheu a primeira amostra de sangue no 1º dia de vida e o valor de 17-OHP foi 14 ng/mL. O outro (caso 20) colheu no 3º dia de vida e o valor de 17-OHP foi 18,8 ng/mL. Ambos apresentaram elevação importante dos valores de 17-OHP na segunda amostra, 34,9 ng/mL e 88 ng/mL respectivamente. Alguns serviços propõem a coleta de uma segunda amostra do TTN para aperfeiçoar a pesquisa de HAC em RN (Chan *et al.*, 2013; White, 2013). O grande problema em estabelecer como rotina a convocação para consulta apenas após a realização do segundo TTN é o tempo de atraso de diagnóstico nos casos da forma perdedora de sal (Kwon; Farrell, 2000). Uma segunda avaliação da mesma amostra, quando esta apresentar um valor suspeito de 17-OHP, utilizando outro método para dosagem de esteroides (cromatografia líquida associada à espectrometria de massas) poderia ser uma solução para reduzir o número de convocações desnecessárias (De Jesús *et al.*, 2010; White, 2013; Sarafoglou *et al.*, 2014). O custo para a realização da TN nestes moldes não é baixo, porém pode ser vantajoso se comparado ao custo com transporte, consultas e exames laboratoriais para o acompanhamento do grande número de pacientes com resultado FP no TTN (White, 2013). Sabe-se que o estresse familiar diante da possibilidade de doença grave e crônica é grande, e o impacto do TTN positivo deve ser avaliado com cuidado ao definir a melhor estratégia para convocação para a consulta (Leão; Aguiar, 2008).

Desta forma, faz-se de extrema importância estabelecer uma curva de normalidade dos valores de 17-OHP no TTN para a população do Paraná. Tanto para a definição para os valores de corte ideais para convocação de consulta como para a definição da melhor estratégia a fim de minimizar o número de RN convocados com TTN FP.

Em relação ao uso de corticoide no período antenatal pela gestante, encontrou-se o relato de uso de uma a três doses em 32,3% dos casos (n = 32) do grupo FP. O uso de corticoide nestas gestantes foi recomendado para acelerar o processo de maturidade pulmonar e prevenção de hemorragia intracraniana frente à perspectiva de parto prematuro. Não houve supressão dos níveis de hormônios adrenais nestes RN. De acordo com a literatura o uso de corticoides como dexametasona e betametasona durante a gestação, em poucas doses, não tem a capacidade de inibir o eixo HHA (Ng *et al.*, 1997; King *et al.*, 2001). No entanto, sabe-se que tanto a dexametasona quanto a betametasona atravessam a barreira placentária. A dexametasona em doses altas e por períodos prolongados pode ser utilizada para evitar a virilização de fetos do sexo feminino com potencial para serem portadoras das formas clássicas de HAC-D21OH, e neste caso, suprime o eixo HHA do feto e pode levar a resultados falso negativos no TTN (Gatelaís *et al.*, 2004).

#### 5.6.2 Dosagens Hormonais Séricas

Quanto à avaliação das dosagens séricas de 17-OHP, devido ao pequeno número de pacientes confirmados com a doença que realizaram os exames em cada um dos métodos utilizados, não foi possível a comparação dos valores de 17-OHP entre os portadores das diferentes formas de HAC-D21OH. O Complexo Hospital de Clínicas da UFPR do Paraná não realiza as dosagens de 17-OHP e androstenediona em seu laboratório, e sim em laboratórios de apoio. Assim, nem sempre há uniformidade ao longo do tempo nos métodos utilizados, assim como nos valores de referência. Durante os primeiros 12 meses foi utilizado o RIA, passando então para ELISA. Alguns pacientes realizaram os exames em laboratórios particulares, por cromatografia líquida associada à espectrometria de massas. A variabilidade da dosagem por RIA foi menor que da dosagem por ELISA, mas ainda assim foi maior que o ideal. O método recomendado para dosagem de esteroides é

a cromatografia líquida associada à espectrometria de massas, pois minimiza reações cruzadas com hormônios com estrutura similar, como por exemplo, entre 17-OH progesterona e 17-OH pregnenolona ou progesterona. (Wudy *et al.*, 2000). O que impede o uso deste método em saúde pública é o custo mais elevado, e por isso ainda não está disponível na maioria dos laboratórios de análises clínicas do Brasil.

As dosagens de androstenediona também apresentaram ampla variabilidade, dificultando as análises estatísticas entre os grupos.

A dosagem de testosterona sérica total foi realizada pelo mesmo laboratório e pelo mesmo método na maioria dos pacientes avaliados, porém também com grande variabilidade nos resultados. Observou-se medianas maiores nos pacientes portadores da doença que nos pacientes com TTN FP, tanto no sexo masculino quanto no feminino. Observou-se também medianas maiores nos meninos que nas meninas em ambos os grupos. Porém, especialmente no grupo FP, os níveis de testosterona foram acima dos valores esperados. Apesar de não haver a descrição dos valores de referência para o método utilizado em RN termo ou prematuros, os valores de testosterona encontrados em meninas em outros estados do Brasil (Nascimento *et al.*, 2014; Pezzuti, *et al.*, 2014), são menores que os deste estudo. Foi pesquisada a correlação entre os níveis de testosterona total nas meninas do grupo FP e a IG delas, na expectativa de que houvesse diferença entre as prematuras e as nascidas a termo. A correlação encontrada foi negativa, mas fraca ( $r = -0,19$ ). Os valores evolutivos da testosterona total destas pacientes foram menores conforme maior a idade na coleta e a normalização dos exames ocorreu em média após o terceiro mês de vida. Assim como para a 17-OHP, o melhor método para dosagem de testosterona, é a cromatografia líquida associada à espectrometria de massas. Nas publicações recentes de outros países é o método mais utilizado, o que dificultou a comparação destes valores com a literatura atual.

## 5.7 SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, VALORES PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO

Para que um teste de triagem atinja seus objetivos, é preciso que tenha alta sensibilidade e especificidade, com o menor número de testes FP, isto é, melhor

valor preditivo positivo (Leão; Aguiar, 2008). Entretanto, quando se trata de uma doença com importante morbimortalidade como a HAC, é consenso que casos falsos positivos são aceitáveis, enquanto casos falsos negativos devem ser inexistentes. Para se obter adequada sensibilidade, o valor de corte da 17 OHP deve possibilitar que aproximadamente 1% dos testes realizados apresentem-se como suspeitos da doença (Van Der Kamp *et al.*, 2005; Hayashi *et al.*, 2011).

Neste estudo a sensibilidade foi de 100%; a especificidade foi de 99,9%; a acurácia do método foi de 99,9%; o VPP foi de 5,1%; o VPN foi de 100% e a taxa de FP foi 0,08%. Em São Paulo a sensibilidade foi 100%, especificidade 99,5%, o VPP melhorou de 5,6% para 14,1% e a taxa de FP diminuiu de 0,5% para 0,2% utilizando o 99,8º percentil de 17-OHP como valor de corte, ajustado pelo PN e a idade do RN na coleta (Hayashi, 2017). No Rio Grande do Sul o VPP foi 1,6% (Kopacek *et al.*, 2017) e em Minas Gerais VPP aproximadamente 1% (Pezzuti, *et al.*, 2014), ambos utilizando o 99º percentil, assim como no Paraná.

Na Alemanha a taxa de FP diminuiu de 1,6% para 0,03% ao adequar os valores de corte para a IG e PN (Olgemoller *et al.*, 2003). Na Holanda a taxa de FP reduziu de 0,24% para 0,03%, e o VPP dos testes para HAC melhorou de 4,5% para 16% com ajuste dos valores de corte de acordo com a IG. (Van Der Kamp *et al.*, 2001).

## 5.8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Implementar um programa de saúde pública com as particularidades da TN para HAC é um grande desafio. A avaliação dos três primeiros anos do programa no Estado do Paraná possibilitou que alguns deles sejam destacados.

### 5.8.1. Educação

Um dos desafios é a educação dos profissionais de saúde quanto à coleta das amostras e envio das mesmas em tempo hábil. A FEPE constantemente disponibiliza cursos e treinamentos gratuitos, assim como *web* conferências em parceria com a Secretaria de Estado da Saúde, com a intenção de minimizar os

erros de coleta. Amostras com sangue insuficiente, ressecadas, envelhecidas ou contaminadas e fichas de coleta com preenchimento incompleto têm como consequência atraso no diagnóstico das doenças triadas.

No período deste estudo oito RN tiveram alteração no TTN devido a contaminação por EDTA. Outros três pacientes convocados para consulta, com PN maior que 2500 g, IG acima de 38 semanas e sem intercorrências neonatais, tiveram normalização na segunda amostra e houve a suspeita de contaminação com EDTA. O custo com o deslocamento e exames e a apreensão dos familiares e da equipe poderiam ter sido evitados.

A HAC ainda é uma doença pouco conhecida da população em geral, e mesmo entre os profissionais de saúde. No momento da convocação para nova coleta do TTN ou para comparecimento à consulta, os pais e familiares sofrem grande estresse, em virtude da apreensão pela possibilidade de uma doença grave. Os médicos, por sua vez, deparando-se com a possibilidade de um caso de HAC perdedora de sal, podem precipitar-se em iniciar o tratamento precocemente, ainda antes de confirmação diagnóstica.

No período do estudo foi referido à UEP um paciente de 10 meses de idade, em uso de glicocorticoide desde as primeiras semanas de vida, devido à suspeita de HAC pelo TTN. O paciente apresentava-se com sinais clínicos de Síndrome de Cushing - baixa estatura, face em lua cheia e níveis séricos de cortisol suprimidos. O resultado do primeiro exame do TTN mostrou valor de 17-OHP moderadamente elevado, porém o segundo exame foi normal. Apesar disso, o paciente recebeu tratamento desnecessário indicado pelo médico da cidade de origem. A elevação transitória de 17-OHP é bastante descrita na literatura, especialmente entre RN prematuros (Berry, Betts; Wood, 1986; Olgemoller *et al.*, 2003; Huidobro-Fernandez *et al.*, 2011; Greaves *et al.*, 2014). Apesar do diagnóstico precoce ser um dos objetivos da TN, deve-se cuidar para não iniciar o tratamento quando este é desnecessário, podendo provocar complicações como retardo do crescimento, síndrome de Cushing iatrogênico, supressão do eixo hipotálamo hipófise adrenal em crianças sem doença. Em três pacientes deste estudo o tratamento foi instituído e, como estavam sendo acompanhados de perto, tiveram a suspensão do tratamento em tempo adequado.

### 5.8.2 Exames Laboratoriais

Apesar das dosagens hormonais e exames de imagem serem procedimentos estão contemplados na Tabela de Procedimentos Unificada do SUS, a remuneração para cada um destes procedimentos, muitas vezes é inferior ao seu custo, o que impede o uso de tecnologias mais modernas e de melhor qualidade.

Em um cenário ideal, as dosagens dos esteroides adrenais seriam feitas no mesmo laboratório, com menor variabilidade e maior agilidade e acurácia possíveis. A realidade no Paraná é que a realização de algumas das dosagens hormonais é feita em laboratórios diferentes, com métodos distintos para a dosagem do mesmo hormônio e variabilidade ampla.

A análise molecular, útil na diferenciação entre os pacientes com heterozigose e a forma não clássica de HAC-D21OH ou no aconselhamento genético (Mello *et al.*, 2002) também não está disponível no serviço. Apesar de prevista pelo PNTN, os custos da realização deste exame são muito maiores que os previstos na Tabela de Procedimentos Unificada do SUS, o que dificulta a avaliação molecular como uma rotina no serviço. Entretanto, há que se pesar que as despesas do acompanhamento em longo prazo, com muitas consultas no centro de referência e conseqüentemente, transporte e exames poderiam ser reduzidos com uma investigação mais precisa dos casos suspeitos. Os casos com elevação de 17-OHP sérico que permanecem por aproximadamente um ano sem alteração clínica ou mudança significativa em seus valores hormonais poderiam se beneficiar da análise molecular.

### 5.8.3 Tempo de Acompanhamento

A maioria dos pacientes portadores de HAC-D21OH teve a confirmação da doença e iniciou tratamento na primeira consulta. Os pacientes do grupo FP, ao contrário, necessitaram de mais tempo de acompanhamento até a definição diagnóstica.

O elevado número de consultas e coletas de sangue foi imprescindível para que estes pacientes pudessem receber alta sem nenhuma dúvida diagnóstica.



Porém, foi motivo de grande ansiedade para as famílias e de significativo custo financeiro para o sistema SUS e para os municípios. Em Minas Gerais, os pacientes do grupo FP foram acompanhados por um período médio de 17 meses após o nascimento até a alta (Pezzuti, *et al.*, 2014). Em outro estudo nacional, a grande maioria dos diagnósticos falsos positivos foi obtida e os demais normalizaram os valores até o primeiro ano de vida (Hayashi *et al.*, 2011).

A taxa de resultados FP deve incitar também a reflexão quanto ao desgaste das famílias desses pacientes. Pode ocorrer medo e ansiedade entre os pais dos pacientes triados (Waisbren *et al.*, 2003). As famílias que passam por esse processo de confirmação diagnóstica procurarão mais vezes os serviços médicos posteriormente do que as que não tiveram essa experiência. Tal fato ocorre da crença na maior vulnerabilidade dessas crianças às doenças, tanto devido ao resultado alterado do TTN, quanto à prematuridade, demonstrando a quebra de segurança e confiança dos pais (Tarini *et al.*, 2011; Schmidt *et al.*, 2012). Por outro lado, as famílias com filhos que tiveram diagnóstico de doenças metabólicas - como a HAC - exclusivamente devido à suspeita clínica, demonstraram níveis de estresse significativamente mais elevados que as famílias que tiveram seus filhos diagnosticados pela TN. (Leight, 2007; Schmidt *et al.*, 2012).

#### 5.8.4 Tratamento Medicamentoso

Outra grande dificuldade diz respeito ao tratamento medicamentoso. Na literatura mundial está bem estabelecido que o tratamento de eleição para HAC-D21OH em crianças é o ciplonato de hidrocortisona oral. Este medicamento não é comercializado no Brasil e, embora haja a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para a incorporação deste medicamento na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) desde 2015 (CONITEC, 2015), ainda não está disponível nas farmácias do país. O *Guideline* da *Endocrine Society* contraindica o uso de fórmulas manipuladas de hidrocortisona por não apresentarem estabilidade e bioequivalência, assim como o uso de glicocorticoides de alta potência e longa duração como prednisolona e dexametasona, por apresentarem efeitos na supressão de crescimento (Speiser *et al.*, 2010).

Assim, no Brasil, para realizar o tratamento com hidrocortisona é necessário a importação do remédio importando-o a altos custos, o que dificulta a adesão ao tratamento regular, ou utilizar outro glicocorticoide. Os glicocorticoides de maior potência como prednisolona e dexametasona têm efeitos colaterais graves como impacto negativo sobre o crescimento, ganho de peso excessivo e hipertensão arterial. Porém, como está disponível pelo SUS, para alguns pacientes é a única opção. No Paraná, a maneira pela qual muitos pacientes têm conseguido o ciplonato de hidrocortisona oral é por meio de judicialização. O Ministério Público, seguindo as recomendações do CONITEC, tem deferido a maioria das solicitações médicas para o fornecimento deste medicamento aos pacientes com diagnóstico de HAC-D21OH identificados pela TN.

A fludrocortisona, indispensável aos portadores da forma perdedora de sal, é produzida e comercializada no Brasil, e fornecida pelo SUS. Porém há um único laboratório fabricante no país, e eventualmente apresenta problemas no fornecimento, causando a falta da medicação em todo o território nacional, expondo os portadores da doença a risco de graves consequências.

## 5.9 Perspectivas

Apesar de todas as dificuldades com a implantação da TN para HAC-D21OH no Paraná, observou-se que o número de RN convocados com resultado falso positivo não foi superior ao encontrado em outros serviços de referência no Brasil ou no exterior. As estratégias adotadas possibilitaram que não houvessem casos de falso-negativo para esta doença no estado. A definição dos melhores valores de corte para a população paranaense será mais adequada com a avaliação dos valores de 17-OHP no TTN e suas relações com idade gestacional, peso de nascimento e idade na coleta em toda a população de nascidos vivos no período, incluindo aqueles que não foram convocados para consulta.

As dosagens séricas de 17-OHP, inicialmente por RIA e depois por ELISA, ambas com grande variabilidade nos resultados nos casos dos grupos FP e HAC-D21OH, são um fator importante na demora da definição diagnóstica e, por isso, atraso na alta ambulatorial dos casos do grupo FP. A dosagem de 17-OHP por espectrometria de massas está sendo disponibilizada pela FEPE aos RN com

resultado positivo para HAC na primeira consulta desde janeiro de 2017, e novos estudos poderão evidenciar seu custo-benefício.

## 6 CONCLUSÕES

- A maioria dos RN triados como positivos para HAC-D21OH incluídos no estudo teve diagnóstico de resultado falso positivo no TTN. Entre aqueles com a doença; foram 21 portadores da forma perdedora de sal, um com a forma virilizante simples e um com a forma não clássica. A proporção feminino: masculino foi de 1,4:1.
- A prevalência das formas clássicas de HAC-D21OH no Estado do Paraná é de 1: 21.585 nascidos vivos. A prevalência da doença foi maior nas regiões Oeste e Sudoeste do Paraná.
- A prematuridade e o estresse no período neonatal foram os principais fatores relacionados aos resultados falso-positivos do TTN para HAC.
- Não foi possível verificar associação entre o valor de 17-OHP no TTN e as formas clínicas de HAC-D21OH, por ter sido detectado apenas um caso com a forma virilizante simples.
- A sensibilidade do método de dosagem de 17-OHP em sangue total coletado em papel filtro como método de triagem para HAC-D21OH foi de 100%, a especificidade foi de 99,9%, a acurácia de 99,9%, o valor preditivo positivo de 5,1%, o valor preditivo negativo de 100% e a taxa de FP foi de 0,08%.

## ANEXOS

ANEXO 1 – RELAÇÃO DOS MUNICÍPIOS DO ESTADO DO PARANÁ SEGUNDO AS MESORREGIÕES E MICRORREGIÕES GEOGRÁFICAS DO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA E O NÚMERO DE NASCIDOS VIVOS EM CADA MUNICÍPIO NO PERÍODO DE AGOSTO DE 2013 A JULHO DE 2016 SEGUNDO DADOS DA SECRETARIA DO ESTADO DE SAÚDE

MESORREGIÃO	MUNICÍPIO OCORRÊNCIA -PR	NASCIDOS VIVOS
CENTRO OCIDENTAL	410045 Altamira do Paraná	104
CENTRO OCIDENTAL	410170 Araruna	498
CENTRO OCIDENTAL	410250 Barbosa Ferraz	251
CENTRO OCIDENTAL	410300 Boa Esperança	1
CENTRO OCIDENTAL	410390 Campina da Lagoa	374
CENTRO OCIDENTAL	410430 Campo Mourão	6.318
CENTRO OCIDENTAL	410750 Engenheiro Beltrão	498
CENTRO OCIDENTAL	410860 Goioerê	1.744
CENTRO OCIDENTAL	411080 Iretama	325
CENTRO OCIDENTAL	411220 Janiópolis	61
CENTRO OCIDENTAL	411295 Juranda	102
CENTRO OCIDENTAL	411400 Mamborê	2
CENTRO OCIDENTAL	411610 Moreira Sales	13
CENTRO OCIDENTAL	411680 Nova Cantu	160
CENTRO OCIDENTAL	412250 Roncador	346
CENTRO OCIDENTAL	412720 Terra Boa	645
CENTRO OCIDENTAL	412800 Ubiratã	1.134
CENTRO ORIENTAL	410160 Arapoti	23
CENTRO ORIENTAL	410465 Carambeí	0
CENTRO ORIENTAL	410490 Castro	1.418
CENTRO ORIENTAL	411007 Imbaú	15
CENTRO ORIENTAL	411200 Jaguariaíva	1.532
CENTRO ORIENTAL	411730 Ortigueira	412
CENTRO ORIENTAL	411770 Palmeira	873
CENTRO ORIENTAL	411940 Piraí do Sul	353
CENTRO ORIENTAL	411990 Ponta Grossa	21.852
CENTRO ORIENTAL	412170 Reserva	548
CENTRO ORIENTAL	412630 Sengés	9
CENTRO ORIENTAL	412710 Telêmaco Borba	4.632
CENTRO ORIENTAL	412750 Tibagi	50
CENTRO ORIENTAL	412853 Ventania	13
CENTRO SUL	410304 Boa Ventura de São Roque	1
CENTRO SUL	410395 Campina do Simão	2

MESORREGIÃO	MUNICÍPIO OCORRÊNCIA -PR	NASCIDOS VIVOS
CENTRO SUL	410442 Candói	969
CENTRO SUL	410445 Cantagalo	447
CENTRO SUL	410570 Clevelândia	374
CENTRO SUL	410645 Coronel Domingos Soares	173
CENTRO SUL	410670 Cruzeiro do Sul	21.171
CENTRO SUL	410754 Espigão Alto do Iguaçu	225
CENTRO SUL	410865 Goioxim	2
CENTRO SUL	410950 Guaraqueçaba	53
CENTRO SUL	410965 Honório Serpa	0
CENTRO SUL	411020 Inácio Martins	2
CENTRO SUL	411325 Laranjal	1
CENTRO SUL	411330 Laranjeiras do Sul	3.296
CENTRO SUL	411440 Mangueirinha	618
CENTRO SUL	411545 Marquinho	1
CENTRO SUL	411705 Nova Laranjeiras	10
CENTRO SUL	411760 Palmas	3.134
CENTRO SUL	411780 Palmital	9
CENTRO SUL	411930 Pinhão	1.115
CENTRO SUL	411960 Pitanga	1.581
CENTRO SUL	412090 Quedas do Iguaçu	816
CENTRO SUL	412175 Reserva do Iguaçu	1
CENTRO SUL	412215 Rio Bonito do Iguaçu	4
CENTRO SUL	412385 Santa Maria do Oeste	487
CENTRO SUL	412796 Turvo	297
CENTRO SUL	412865 Virmond	0
METROPOLITANA DE CURITIBA	410020 Adrianópolis	4
METROPOLITANA DE CURITIBA	410030 Agudos do Sul	6
METROPOLITANA DE CURITIBA	410040 Almirante Tamandaré	44
METROPOLITANA DE CURITIBA	410120 Antonina	555
METROPOLITANA DE CURITIBA	410180 Araucária	5.427
METROPOLITANA DE CURITIBA	410230 Balsa Nova	2
METROPOLITANA DE CURITIBA	410310 Bocaiúva do Sul	8
METROPOLITANA DE CURITIBA	410400 Campina Grande do Sul	5.243
METROPOLITANA DE CURITIBA	410410 Campo do Tenente	3
METROPOLITANA DE CURITIBA	410420 Campo Largo	8.488
METROPOLITANA DE CURITIBA	410425 Campo Magro	13
METROPOLITANA DE CURITIBA	410520 Cerro Azul	177
METROPOLITANA DE CURITIBA	410580 Colombo	7.459
METROPOLITANA DE CURITIBA	410620 Contenda	2
METROPOLITANA DE CURITIBA	410690 Curitiba	87.192
METROPOLITANA DE CURITIBA	410765 Fazenda Rio Grande	3.193
METROPOLITANA DE CURITIBA	410960 Guaratuba	1.365
METROPOLITANA DE CURITIBA	411125 Itaperuçu	946
METROPOLITANA DE CURITIBA	411320 Lapa	1.746
METROPOLITANA DE CURITIBA	411430 Mandirituba	115

MESORREGIÃO	MUNICÍPIO OCORRÊNCIA -PR	NASCIDOS VIVOS
METROPOLITANA DE CURITIBA	411570 Matinhos	1.067
METROPOLITANA DE CURITIBA	411620 Morretes	73
METROPOLITANA DE CURITIBA	411820 Paranaguá	8.896
METROPOLITANA DE CURITIBA	411910 Piên	9
METROPOLITANA DE CURITIBA	411915 Pinhais	6.389
METROPOLITANA DE CURITIBA	411950 Piraquara	15
METROPOLITANA DE CURITIBA	411995 Pontal do Paraná	11
METROPOLITANA DE CURITIBA	412080 Quatro Barras	3
METROPOLITANA DE CURITIBA	412120 Quitandinha	215
METROPOLITANA DE CURITIBA	412220 Rio Branco do Sul	45
METROPOLITANA DE CURITIBA	412230 Rio Negro	15
METROPOLITANA DE CURITIBA	412550 São José dos Pinhais	6.845
METROPOLITANA DE CURITIBA	412760 Tijucas do Sul	19
METROPOLITANA DE CURITIBA	412863 Doutor Ulysses	1
Noroeste	410050 Altônia	711
Noroeste	410060 Alto Paraná	286
Noroeste	410070 Alto Piquiri	3
Noroeste	410090 Amaporã	24
Noroeste	410337 Brasilândia do Sul	1
Noroeste	410347 Cafezal do Sul	2
Noroeste	410550 Cianorte	4.879
Noroeste	410560 Cidade Gaúcha	230
Noroeste	410660 Cruzeiro do Oeste	509
Noroeste	410710 Diamante do Norte	8
Noroeste	410725 Douradina	128
Noroeste	410832 Francisco Alves	2
Noroeste	410890 Guairaçá	59
Noroeste	410920 Guaraci	6
Noroeste	410990 Icaraíma	2
Noroeste	411030 Inajá	1
Noroeste	411040 Indianópolis	184
Noroeste	411060 Iporã	
Noroeste	411130 Itaúna do Sul	36
Noroeste	411155 Ivaté	2
Noroeste	411240 Japurá	163
Noroeste	411300 Jussara	50
Noroeste	411350 Loanda	1.577
Noroeste	411470 Maria Helena	366
Noroeste	411500 Marilena	8.523
Noroeste	411510 Mariluz	3
Noroeste	411710 Nova Londrina	433
Noroeste	411720 Nova Olímpia	162
Noroeste	411800 Paraíso do Norte	260
Noroeste	411810 Paranacity	3
Noroeste	411840 Paranavaí	6.130

MESORREGIÃO	MUNICÍPIO OCORRÊNCIA -PR	NASCIDOS VIVOS
Noroeste	411845 Pato Bragado	8
Noroeste	411885 Perobal	1
Noroeste	411890 Pérola	8
Noroeste	412020 Porto Rico	73
Noroeste	412100 Querência do Norte	318
Noroeste	412260 Rondon	350
Noroeste	412370 Santa Isabel do Ivaí	344
Noroeste	412420 Santo Antônio do Caiuá	0
Noroeste	412460 São Carlos do Ivaí	117
Noroeste	412490 São João do Caiuá	115
Noroeste	412535 São Jorge do Patrocínio	3.292
Noroeste	412610 São Tomé	1
Noroeste	412670 Tamboara	13
Noroeste	412680 Tapejara	3
Noroeste	412730 Terra Rica	526
Noroeste	412790 Tuneiras do Oeste	7
Noroeste	412810 Umuarama	6.959
Noroeste	412862 Alto Paraíso	2
Noroeste	412880 Xambrê	0
NORTE CENTRAL	410080 Alvorada do Sul	10
NORTE CENTRAL	410140 Apucarana	7.472
NORTE CENTRAL	410150 Arapongas	4.938
NORTE CENTRAL	410210 Astorga	1.434
NORTE CENTRAL	410220 Atalaia	3
NORTE CENTRAL	410280 Bela Vista do Paraíso	458
NORTE CENTRAL	410320 Bom Sucesso	202
NORTE CENTRAL	410330 Borrazópolis	9
NORTE CENTRAL	410340 Cafeara	1
NORTE CENTRAL	410350 Califórnia	118
NORTE CENTRAL	410370 Cambé	3.529
NORTE CENTRAL	410380 Cambira	0
NORTE CENTRAL	410440 Cândido de Abreu	501
NORTE CENTRAL	410510 Centenário do Sul	16
NORTE CENTRAL	410590 Colorado	1.507
NORTE CENTRAL	410760 Faxinal	425
NORTE CENTRAL	410800 Florestópolis	410
NORTE CENTRAL	410855 Godoy Moreira	1
NORTE CENTRAL	410870 Grandes Rios	239
NORTE CENTRAL	410930 Guaraniaçu	836
NORTE CENTRAL	410980 Ibiporã	3.328
NORTE CENTRAL	411090 Itaguajé	18
NORTE CENTRAL	411110 Itambé	2
NORTE CENTRAL	411150 Ivaiporã	2.956
NORTE CENTRAL	411190 Jaguapitã	130
NORTE CENTRAL	411210 Jandaia do Sul	766



MESORREGIÃO	MUNICÍPIO OCORRÊNCIA -PR	NASCIDOS VIVOS
NORTE CENTRAL	411250 Jardim Alegre	284
NORTE CENTRAL	411310 Kaloré	426
NORTE CENTRAL	411370 Londrina	26.168
NORTE CENTRAL	411375 Lunardelli	126
NORTE CENTRAL	411380 Lupionópolis	53
NORTE CENTRAL	411410 Mandaguaçu	58
NORTE CENTRAL	411420 Mandaguari	728
NORTE CENTRAL	411450 Manoel Ribas	323
NORTE CENTRAL	411480 Marialva	2
NORTE CENTRAL	411490 Marilândia do Sul	83
NORTE CENTRAL	411520 Maringá	16.154
NORTE CENTRAL	411550 Marumbi	1
NORTE CENTRAL	411575 Mauá da Serra	0
NORTE CENTRAL	411600 Miraselva	5
NORTE CENTRAL	411690 Nova Esperança	722
NORTE CENTRAL	411727 Nova Tebas	171
NORTE CENTRAL	411750 Paíçandu	8
NORTE CENTRAL	412000 Porecatu	398
NORTE CENTRAL	412033 Prado Ferreira	1
NORTE CENTRAL	412040 Presidente Castelo Branco	1
NORTE CENTRAL	412050 Primeiro de Maio	6
NORTE CENTRAL	412217 Rio Branco do Ivaí	0
NORTE CENTRAL	412240 Rolândia	2.556
NORTE CENTRAL	412265 Rosário do Ivaí	261
NORTE CENTRAL	412340 Santa Fé	348
NORTE CENTRAL	412500 São João do Ivaí	282
NORTE CENTRAL	412530 São Jorge do Ivaí	20
NORTE CENTRAL	412580 São Pedro do Ivaí	101
NORTE CENTRAL	412625 Sarandi	2.602
NORTE CENTRAL	412650 Sertanópolis	35
NORTE CENTRAL	412667 Tamarana	16
NORTE PIONEIRO	410010 Abatiá	0
NORTE PIONEIRO	410110 Andirá	567
NORTE PIONEIRO	410190 Assaí	1.016
NORTE PIONEIRO	410240 Bandeirantes	1.546
NORTE PIONEIRO	410360 Cambará	323
NORTE PIONEIRO	410470 Carlópolis	140
NORTE PIONEIRO	410600 Congonhinhas	170
NORTE PIONEIRO	410640 Cornélio Procópio	4.165
NORTE PIONEIRO	410700 Curiúva	663
NORTE PIONEIRO	410775 Figueira	10
NORTE PIONEIRO	410900 Guapirama	2
NORTE PIONEIRO	410970 Ibaiti	831
NORTE PIONEIRO	411170 Jaboti	159
NORTE PIONEIRO	411180 Jacarezinho	1.669

MESORREGIÃO	MUNICÍPIO OCORRÊNCIA -PR	NASCIDOS VIVOS
NORTE PIONEIRO	411270 Jataizinho	148
NORTE PIONEIRO	411280 Joaquim Távora	329
NORTE PIONEIRO	411700 Nova Fátima	3
NORTE PIONEIRO	411920 Pinhalão	605
NORTE PIONEIRO	412070 Quatiguá	195
NORTE PIONEIRO	412130 Rancho Alegre	1
NORTE PIONEIRO	412180 Ribeirão Claro	582
NORTE PIONEIRO	412190 Ribeirão do Pinhal	609
NORTE PIONEIRO	412290 Salto do Itararé	6
NORTE PIONEIRO	412310 Santa Amélia	55
NORTE PIONEIRO	412320 Santa Cecília do Pavão	0
NORTE PIONEIRO	412390 Santa Mariana	185
NORTE PIONEIRO	412400 Santana do Itararé	1.547
NORTE PIONEIRO	412410 Santo Antônio da Platina	3.454
NORTE PIONEIRO	412430 Santo Antônio do Paraíso	0
NORTE PIONEIRO	412470 São Jerônimo da Serra	4
NORTE PIONEIRO	412600 São Sebastião da Amoreira	4
NORTE PIONEIRO	412620 Sapopema	1.450
NORTE PIONEIRO		
NORTE PIONEIRO	412660 Siqueira Campos	408
NORTE PIONEIRO	412780 Tomazina	379
NORTE PIONEIRO	412840 Uraí	66
NORTE PIONEIRO	412850 Wenceslau Braz	126
OESTE	410105 Anahy	2
OESTE	410200 Assis Chateaubriand	1.169
OESTE	410305 Boa Vista da Aparecida	15
OESTE	410335 Braganey	2
OESTE	410345 Cafelândia	677
OESTE	410405 Campo Bonito	1
OESTE	410460 Capitão Leônidas Marques	449
OESTE	410480 Cascavel	20.117
OESTE	410500 Catanduvas	2
OESTE	410530 Céu Azul	49
OESTE	410630 Corbélia	42
OESTE	410715 Diamante d'Oeste	62
OESTE	410753 Entre Rios do Oeste	197
OESTE	410820 Formosa do Oeste	251
OESTE	410830 Foz do Iguaçu	15.322
OESTE	410880 Guaíra	1.407
OESTE	410940 Guarapuava	11.159
OESTE	410975 Ibema	171
OESTE	411005 Iguatu	2
OESTE	411095 Itaipulândia	372
OESTE	411275 Jesuítas	184
OESTE	411345 Lindoeste	11

MESORREGIÃO	MUNICÍPIO OCORRÊNCIA -PR	NASCIDOS VIVOS
OESTE	411460 Marechal Cândido Rondon	1.289
OESTE	411535 Maripá	450
OESTE	411560 Matelândia	622
OESTE	411580 Medianeira	3.042
OESTE	411585 Mercedes	2
OESTE	411605 Missal	1.079
OESTE	411670 Nova Aurora	348
OESTE	411722 Nova Santa Rosa	5
OESTE	411745 Ouro Verde do Oeste	0
OESTE	411790 Palotina	1.396
OESTE	411850 Pato Branco	7.109
OESTE	412085 Quatro Pontes	320
OESTE	412350 Santa Helena	631
OESTE	412382 Santa Lúcia	95
OESTE	412405 Santa Terezinha de Itaipu	8
OESTE	412545 São José das Palmeiras	43
OESTE	412570 São Miguel do Iguaçu	65
OESTE	412740 Terra Roxa	136
OESTE	412770 Toledo	8.613
OESTE	412785 Três Barras do Paraná	265
OESTE	412795 Tupãssi	43
OESTE	412855 Vera Cruz do Oeste	7
SUDESTE	410130 Antônio Olinto	2
SUDESTE	410290 Bituruna	583
SUDESTE	410680 Cruz Machado	569
SUDESTE	410850 General Carneiro	514
SUDESTE	410895 Guamiranga	1
SUDESTE	411010 Imbituva	25
SUDESTE	411050 Ipiranga	442
SUDESTE	411070 Irati	6.212
SUDESTE	411140 Ivaí	458
SUDESTE	411390 Mallet	230
SUDESTE	411870 Paulo Frontin	255
SUDESTE	412060 Prudentópolis	1.960
SUDESTE	412150 Rebouças	57
SUDESTE	412200 Rio Azul	133
SUDESTE	412510 São João do Triunfo	217
SUDESTE	412560 São Mateus do Sul	1.114
SUDESTE	412700 Teixeira Soares	15
SUDESTE	412820 União da Vitória	4.141
SUDOESTE	410100 Ampére	552
SUDOESTE	410260 Barracão	52
SUDOESTE	410450 Capanema	577
SUDOESTE	410540 Chopinzinho	1.294
SUDOESTE	410650 Coronel Vivida	666

MESORREGIÃO	MUNICÍPIO OCORRÊNCIA -PR	NASCIDOS VIVOS
SUDOESTE	410720 Dois Vizinhos	1.428
SUDOESTE	410740 Enéas Marques	3
SUDOESTE	410840 Francisco Beltrão	7.372
SUDOESTE	411120 Itapejara d'Oeste	1
SUDOESTE	411435 Manfrinópolis	1
SUDOESTE	411530 Mariópolis	1
SUDOESTE	411540 Marmeleiro	262
SUDOESTE	411695 Nova Esperança do Sudoeste	105
SUDOESTE	411725 Nova Prata do Iguaçu	194
SUDOESTE	411900 Pérola d'Oeste	1
SUDOESTE	411925 Pinhal de São Bento	1
SUDOESTE	411980 Planalto	186
SUDOESTE	412035 Pranchita	533
SUDOESTE	412140 Realeza	473
SUDOESTE	412160 Renascença	911
SUDOESTE	412280 Salgado Filho	3
SUDOESTE	412300 Salto do Lontra	379
SUDOESTE	412440 Santo Antônio do Sudoeste	599
SUDOESTE	412480 São João	6
SUDOESTE	412520 São Jorge d'Oeste	267
SUDOESTE	412627 Saudade do Iguaçu	1
SUDOESTE	412860 Verê	3
SUDOESTE	412870 Vitorino	1
TOTAL CENTRO OCIDENTAL		12.576
TOTAL CENTRO ORIENTAL		31.730
TOTAL CENTRO SUL		34.789
TOTAL METROPOLITANA DE CURITIBA		145.595
TOTAL NOROESTE		36.880
TOTAL NORTE CENTRAL		81.249
TOTAL NORTE PIONEIRO		21.419
TOTAL OESTE		77.231
TOTAL SUDESTE		16.928
TOTAL SUDOESTE		16.493
TOTAL		474.890

## ANEXO 2- ESQUEMA DE COLETA DO TESTE DO PEZINHO

## ESQUEMA DE COLETA PARA O "TESTE DO PEZINHO"

Procedimento	RECÉM-NASCIDO TERMO (> 37 semanas)				
1ª Coleta na Alta (preferencialmente após 48h de vida)	Resultado	Repetir coleta (do 3º ao 5º dia de vida)	Repetir coleta (entre o 20º e o 45º dia de vida)	Repetir coleta (no 90º dia de vida)	Repetir coleta (no 6º mês de vida)
<b>SIM</b>	RN termo (37 semanas): com resultado normal	<b>SIM</b> (se coleta precoce)	NÃO	NÃO	NÃO
<b>SIM</b>	RN termo: com resultado alterado ou inconclusivo para: Hemoglobinopatias (hemoglobina): FA, Hb IND	<b>SIM</b> (se coleta precoce)	NÃO	NÃO	<b>SIM</b>
<b>SIM</b>	RN termo: com resultado alterado ou inconclusivo para: Hemoglobinopatias (hemoglobina): Fa, FAS*, FAC*, FAD*, FA Hb IND**	<b>SIM</b> (se coleta precoce)	NÃO	<b>SIM</b>	NÃO
<b>SIM</b>	RN termo: com resultado alterado para Fenilcetonúria, Fibrose Cística, Hipotireoidismo Congênito, Deficiência de Biotinidase, Hemoglobinopatias e Hiperplasia Adrenal Congênita,	Seguir orientação do laboratório			

Coleta precoce: Coleta realizada com menos de 48h de vida.

(\*) Este símbolo foi conveniado pelo laboratório. Quando ele se apresenta ao lado do resultado do exame significa que a concentração de hemoglobina "A" está diminuída ou indetectável e, portanto, pode haver Talassemia associada. A criança necessita repetir o exame no tempo recomendado para afastar essa suspeita.

(\*\*) Hb IND (Hemoglobina Indeterminada)

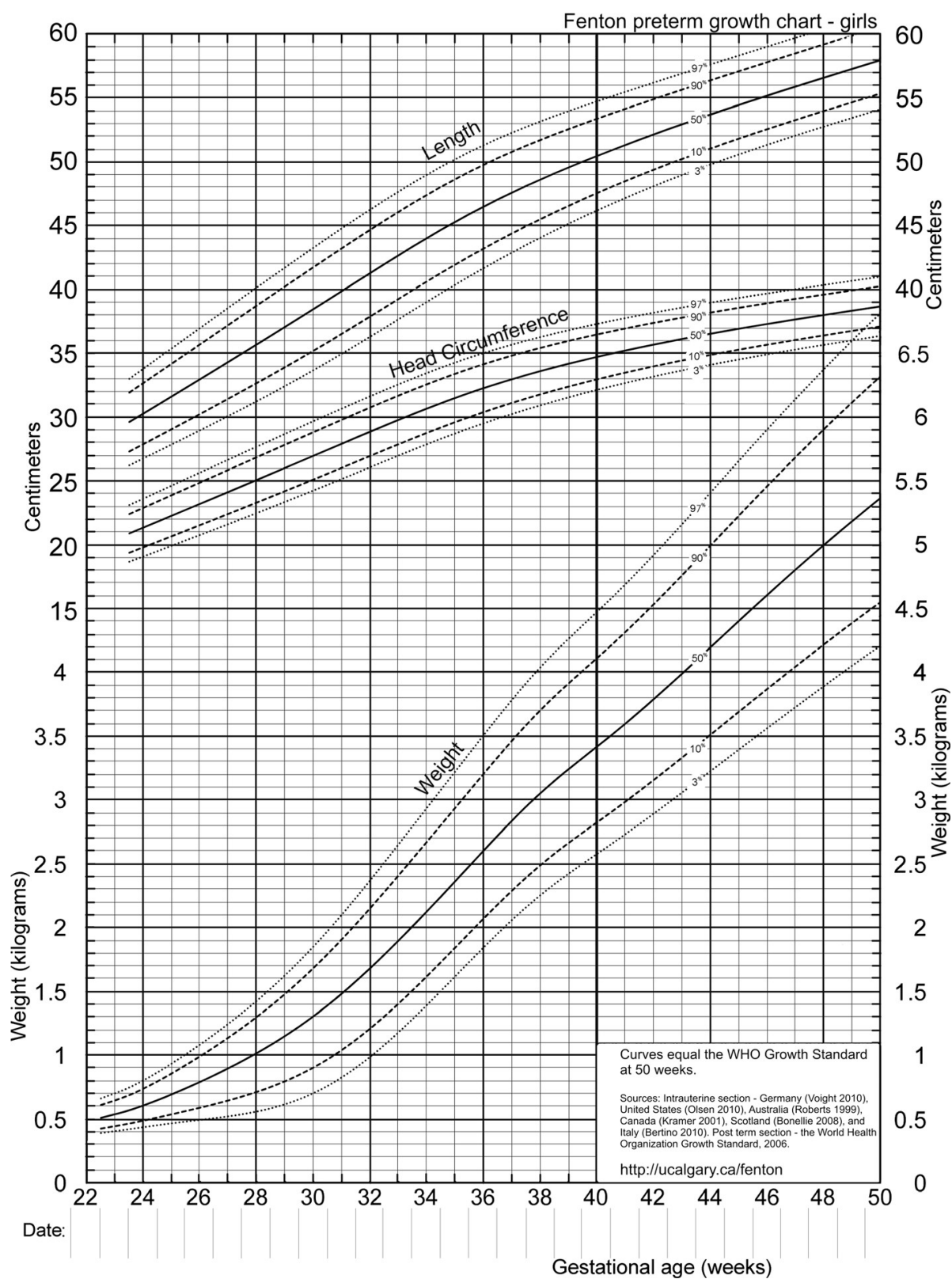
Procedimento	RECÉM-NASCIDO PREMATURO (< 37 semanas) ou extremo baixo peso (<1.500g)			
1ª Coleta na Alta (preferencialmente após 48h de vida)	Resultado	Repetir coleta (do 3º ao 5º dia de vida)	Repetir coleta (entre o 20º e o 45º dia de vida)	Repetir coleta (no 3º mês de vida)
<b>SIM</b>	RN prematuro (< 37 semanas) ou extremo baixo peso (<1.500g): com resultado normal	<b>SIM</b> (se coleta precoce)	<b>SIM</b>	NÃO
<b>SIM</b>	RN prematuro: com resultado alterado ou inconclusivo	Seguir orientação do laboratório		

Coleta precoce: Coleta realizada com menos de 48h de vida.

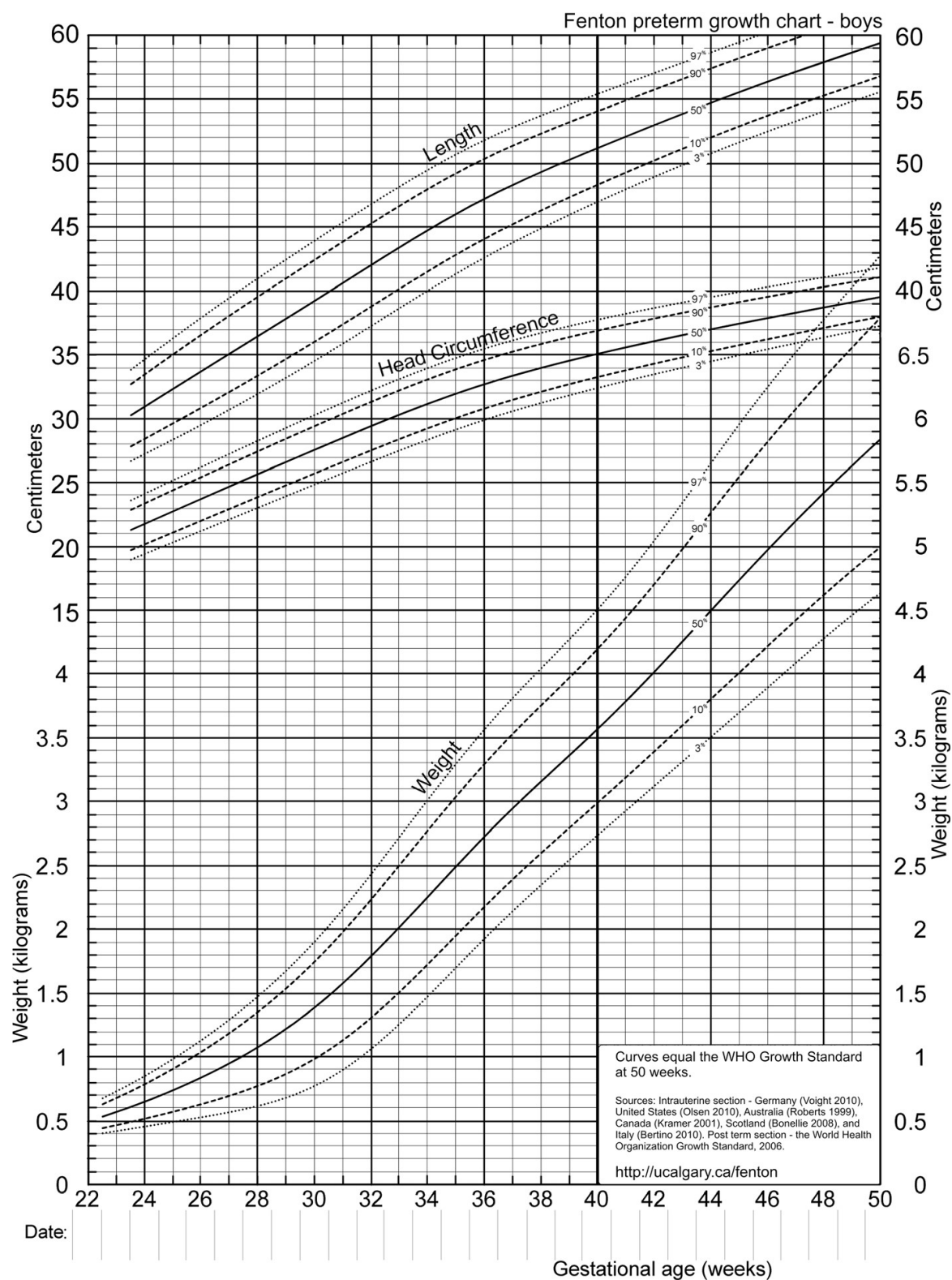
Procedimento	RECÉM-NASCIDO SUBMETIDO À TRANSFUSÃO			
1ª Coleta na Alta (preferencialmente após 48h de vida)	Resultado	Repetir coleta (no 7º dia após a transfusão)	Repetir coleta (entre o 20º e o 45º dia de vida)	Repetir coleta (no 3º mês de vida)
<b>SEMPRE ANTES DA TRANSFUSÃO!</b>				
<b>SIM</b>	RN termo (36 semanas): com resultado normal	<b>SIM</b> (se coleta precoce)	NÃO	NÃO
<b>SIM</b>	RN prematuro (< 37 semanas) ou extremo baixo peso (<1.500g): com resultado normal	<b>SIM</b>	<b>SIM</b>	NÃO
<b>SIM</b>	RN prematuro (< 37 semanas) ou extremo baixo peso (<1.500g): com resultado normal	<b>SIM</b> (se coleta precoce)	<b>SIM</b>	NÃO
<b>SIM</b>	RN termo ou prematuro: com resultado alterado ou inconclusivo	Seguir orientação do laboratório		

Coleta precoce: Coleta realizada com menos de 48h de vida.

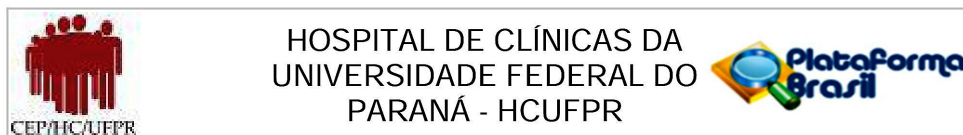
## ANEXO 3 GRÁFICO DE FENTON – FEMININO



## ANEXO 3- GRÁFICO DE FENTON – MASCULINO



## ANEXO 4 – PARECER CAAE: 31042714.4.0000.0096



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação da Triagem Neonatal Para Hiperplasia Adrenal Congênita no Estado do Paraná

**Pesquisador:** Rosana Marques Pereira

**Área Temática:**

**Versão:**

**CAAE:** 31042714.4.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 668.440

**Data da Relatoria:** 26/05/2014

**Apresentação do Projeto:**

Projeto tem como objetivo avaliar os dois primeiros anos da triagem neonatal para HAC no estado do Paraná.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial dos recém-natos triados como positivos pelos critérios do Programa Nacional de Triagem Neonatal no Estado do Paraná (PNTN PR) para a Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC)

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Conhecer os resultados do programa de triagem. Não há riscos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo retrospectivo.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Existe uma solicitação para dispensa do TCLE, mas este é apresentado.

**Recomendações:**

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento,

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-900

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

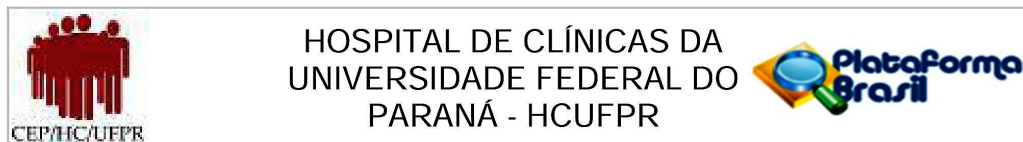
**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br



## ANEXO 4 – PARECER CAAE: 31042714.4.0000.0096



Continuação do Parecer: 668.440

encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pode ser aprovado com dispensa do TCLE.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Avaliação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

CURITIBA, 30 de Maio de 2014

---

**Assinado por:**  
**Renato Tambara Filho**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

## APÊNDICES

### APÊNDICE 1 - PROTOCOLO DE ATENDIMENTO NA UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA DOS PACIENTES TRIADOS COMO POSITIVOS PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-OH PELO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL DO PARANÁ



Ministério da  
Educação

Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica

#### PROTOCOLO DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA - 1ª CONSULTA

**01. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:** DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Nome \_\_\_\_\_ Reg. HC \_\_\_\_\_  
 DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Naturalidade \_\_\_\_\_  
 Idade \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Cor \_\_\_\_\_ Religião \_\_\_\_\_  
 Filiação: Pai \_\_\_\_\_  
 Mãe \_\_\_\_\_  
 Procedência: \_\_\_\_\_ Área Urbana ( ) Área Rural ( )  
 Endereço \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Fones de contato \_\_\_\_\_  
 E-mail de contato \_\_\_\_\_

#### 02. COMPOSIÇÃO FAMILIAR

NOME	IDADE	SEXO	PARENTESCO	INSTRUÇÃO

#### 03. SITUAÇÃO PROFISSIONAL

Pai \_\_\_\_\_  
 Mãe \_\_\_\_\_  
 Empresa \_\_\_\_\_  
 Endereço \_\_\_\_\_

#### 04. SITUAÇÃO HABITACIONAL

Casa: Madeira ( ) Alvenaria ( ) Mista ( )  
 Própria ( ) Alugada ( ) Em Aquisição ( ) Cedida ( ) Outros ( )  
 Nº de Cômodos ( ) Luz ( ) Água ( ) Saneamento ( ) Instalação sanitária ( )  
 Utensílios ( )

#### 05. SITUAÇÃO ATUAL DE SAÚDE

Atendimento Ambulatorial ( ) Internado ( )  
 Diagnóstico clínico \_\_\_\_\_  
 Início do tratamento \_\_\_\_\_ Local \_\_\_\_\_

#### 06. OUTRAS INFORMAÇÕES

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Assistente Social: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome \_\_\_\_\_ Reg.HC: \_\_\_\_\_

Idade \_\_\_\_\_

Encaminhado por \_\_\_\_\_

Idade com a qual foi submetido à triagem \_\_\_\_\_

Local de coleta \_\_\_\_\_

Idade com a qual soube do resultado do exame \_\_\_\_\_

H.M.A. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

H.M.P. Malformações associadas SIM ( ) NÃO ( )

Quais \_\_\_\_\_

Outros \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

A.G.O.

MÃE Pré-Natal SIM ( ) NÃO ( )

- Doença na gestação SIM ( ) NÃO ( )

Qual \_\_\_\_\_

- Medicamentos na gestação: ( ) CORTICÓIDE

Qual: / Quando? \_\_\_\_\_

( ) Outros? Quais? \_\_\_\_\_

RN Idade gestacional: \_\_\_\_\_

Peso \_\_\_\_\_ Talhe \_\_\_\_\_

Apgar \_\_\_\_\_

Parto \_\_\_\_\_ Apresentação \_\_\_\_\_

Intercorrências: SIM ( ) NÃO ( )

Quais \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Dificuldade de sucção SIM ( ) NÃO ( ) Duração \_\_\_\_\_

Consulta após alta do Berçário SIM ( ) NÃO ( ) Idade \_\_\_\_ N° \_\_\_\_\_

Suspeita de hiperplasia SIM ( ) NÃO ( )

Quem suspeitou \_\_\_\_\_

Perda de peso SIM ( ) NÃO ( )

Uso de medicamentos SIM ( ) NÃO ( ) QUAL? \_\_\_\_\_

Data				
Peso				

A.I. \_\_\_\_\_

ALIMENTAÇÃO: \_\_\_\_\_

D.P.M.: (vide DENVER) \_\_\_\_\_

Q.R.O.A.: \_\_\_\_\_

H.M.F. - \_\_\_\_\_

Consanguinidade: \_\_\_\_\_

Heredograma:

	IDADE	ESTATURA	PESO	SAÚDE
PAI				
MÃE				
IRMÃOS				

	VIVO	FALECIDO	SAÚDE
AVÔ PATERNO			
AVÓ PATERNA			
AVÔ MATERNO			
AVÓ MATERNA			
TIOS			
PRIMOS			
BISAVÔ PATERNO			
BISAVÓ PATERNA			
BISAVÔ MATERNO			
BISAVÓ MATERNA			

**EXAME FÍSICO**

Peso: ( \_\_\_\_\_ ) Comprimento: ( \_\_\_\_\_ ) Superfície Corporal: \_\_\_\_\_

PC= \_\_\_\_\_ Temperatura: \_\_\_\_\_ FC= \_\_\_\_\_ FR= \_\_\_\_\_ PA= \_\_\_\_\_  
 ( ) Palidez ( ) Sinais de desidratação ( ) Livedo reticularis  
 ( ) Outros

	NORMAL	ALTERADO
Cabeça		
Pescoço/Tireóide		
Tórax		
Abdome		
Pele		
Membros		

DESCRIÇÃO DA GENITÁLIA: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Prader: \_\_\_\_\_

Pênis: \_\_\_\_\_ cm ( \_\_\_\_\_ )

**RESULTADOS DE EXAMES:****1- Teste de Triagem Neonatal**

	1º	2º	3º	4º
Data				
17 OHP				

**2- Outros:****DISCUSSÃO E HIPÓTESE DIAGNÓSTICA:**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**EXAMES SOLICITADOS:**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**MEDICAÇÃO/ORIENTAÇÃO (Nome Comercial):**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

RETORNO: \_\_\_\_\_

**PROCEDIMENTO NA PRÓXIMA CONSULTA:**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

---

**PROTOCOLO DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA - EXAMES COMPLEMENTARES**

---

**Exames Obrigatórios**

## 1- Dosagens Séricas Iniciais:

17 OH-P \_\_\_\_\_  
Androstenediona \_\_\_\_\_  
Testosterona \_\_\_\_\_  
ACTH \_\_\_\_\_  
Aldosterona \_\_\_\_\_  
Renina \_\_\_\_\_  
Sódio \_\_\_\_\_  
Potássio \_\_\_\_\_  
Glicemia \_\_\_\_\_

## 2- Ultrassom pélvico

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## 3- Genitografia

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## 4- Cariótipo: \_\_\_\_\_

**Exames Eventuais**

## 1- Idade óssea

## 2- Cortisol

## 3- DHEA

## 4- Hemograma

## 5- Outros

## REFERÊNCIAS

ACOG, Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol*, v. 122, n. 5, p. 1139-40, Nov 2013. ISSN 0029-7844.

ALLEN, D. B. *et al.* Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *J Pediatr*, v. 130, n. 1, p. 128-33, 1997/02PY - 1997.

APGAR, V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. Originally published in July 1953, volume 32, pages 250-259. *Anesth Analg*, v. 120, n. 5, p. 1056-9, May 2015. ISSN 0003-2999.

BACHEGA, T. A. *et al.* Molecular genotyping in Brazilian patients with the classical and nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 83, n. 12, p. 4416-9, Dec 1998. ISSN 0021-972X

BACHEGA, T. A. S. S. *et al.* Estudo multicêntrico de pacientes brasileiros com deficiência da 21-hidroxilase: correlação do genótipo com o fenótipo  
Multicentric study of Brazilian patients with 21-hydroxylase deficiency: a genotype-phenotype correlation. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 48, n. 5, p. 697-704, 2004/10PY - 2004.

BARRA, C. B. *et al.* Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Rev Assoc Med Bras*, v. 58, n. 4, p. 459-64, 2012/08PY - 2012.

BATTAGLIA, F. C.; LUBCHENCO, L. O. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*, v. 71, n. 2, p. 159-63, Aug 1967. ISSN 0022-3476

BERRY, J.; BETTS, P.; WOOD, P. J. The interpretation of bloodspot 17 alpha-hydroxyprogesterone levels in term and pre-term neonates. *Ann Clin Biochem*, v. 23 (Pt 5), p. 546-51, Sep 1986. ISSN 0004-5632.

BLENCOWE, H. *et al.* Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*, v. 10 Suppl 1, p. S2, 2013. ISSN 1742-4755.

BORRAJO, G. J. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis*, v. 30, n. 4, p. 466-81, Aug 2007. ISSN 0141-8955.

BOTLER, J. *et al.* Triagem neonatal - o desafio de uma cobertura universal e efetiva [Neonatal screening - the challenge of an universal and effective coverage]. *Cien Saude Colet*, v. 15, n. 2, p. 493-508, 2010/04PY - 2010.

BRASIL. PORTARIA 1016 do Ministério da Saúde. SAÚDE, M. D. Brasília, DF: Diário Oficial da União 167: 5 p. 1993. Disponível em: <[www.redeblh.fiocruz.br/media/cd08\\_20.pdf](http://www.redeblh.fiocruz.br/media/cd08_20.pdf)>.

\_\_\_\_\_. PORTARIA Nº 822, DE 06 DE JUNHO DE 2001. SAÚDE, M. D. Brasília. 2016. 2001. Disponível em: < bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822\_06\_06\_2001.htm>.

\_\_\_\_\_. PORTARIA Nº 2.829, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2012. SAÚDE, M. D. Brasília. 2016. 2012a. Disponível em: < bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2829\_14\_12\_2012.html>.

\_\_\_\_\_. RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012. Resolução nº 466. SAÚDE, C. N. D. Brasil 2012b. Disponível em: < bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466\_12\_12\_2012.html>

\_\_\_\_\_. Informações dos Programas Estaduais de Triagem Neonatal (PETN) e seus Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN). SAÚDE, M. D. Portal da saúde 2014. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/1083-sas-raiz/dahu-raiz/programa-nacional-de-triagem-neonatal/l2-programa-nacional-de-triagem-neonatal/15204-programas-estaduais-interno>>.

\_\_\_\_\_. Triagem neonatal biológica: manual técnico. SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE, D. D. e TEMÁTICA, A. E. E. Brasília: Brasil. Ministério da Saúde 2016. Disponível em: <bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem\_neonatal\_biologica\_manual\_tecnico.pdf.>

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. CONCLUSÃO DO PROJETO DE REFORMULAÇÃO DO PNTN: 2012- 2014. Brasil: Informativo Programa Nacional de Triagem Neonatal Ministério da Saúde 2014a. Disponível em: <[http://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/Informativo\\_PNTN\\_9\\_ed.pdf](http://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/Informativo_PNTN_9_ed.pdf)>

\_\_\_\_\_. Teste do Pezinho: atente-se ao prazo do exame e faça a diferença no futuro de nossas crianças. BÁSICA, Departamento de Atenção à Saúde. Brasil: Portal do Departamento de Atenção Básica 2016a. Disponível em: < <http://www.cosemsam.org.br/teste-do-pezinho-atente-se-ao-prazo-do-exame-e-faca-diferenca-no-futuro-de-nossas-criancas/>>

\_\_\_\_\_. Triagem neonatal biológica: manual técnico. SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE. Brasília: Brasil. Ministério da Saúde 2016b. Disponível em: < [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem\\_neonatal.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal.pdf)>

BROSNAN, C. A.; BROSNAN, P. G.; SWINT, J. M. Analyzing the cost of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*, v. 107, n. 5, p. 1238-1238, 2001/06PY – 2001.

CARDOSO, C. B. *et al.* Triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita: experiência do estado do Rio de Janeiro [Congenital adrenal hyperplasia newborn screening: Rio de Janeiro experience]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 49, n. 1, p. 112-9, 2005/00PY - 2005.



CHARMANDARI, E. *et al.* Congenital adrenal hyperplasia: management during critical illness. *Arch Dis Child*, v. 85, n. 1, p. 26-8, Jul 2001. ISSN 0003-9888.

CHAN, C. L. *et al.* Congenital adrenal hyperplasia and the second newborn screen. *J Pediatr*, v. 163, n. 1, p. 109-13. e1, 2013/06PY - 2013.

CHUNG, H. R. Adrenal and thyroid function in the fetus and preterm infant. *Korean J Pediatr*, v. 57, n. 10, p. 425-33, Oct 2014. ISSN 1738-1061.

CLAYTON, P. E. *et al.* Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res*, v. 58, n. 4, p. 188-95, 2002/09PY - 2002.

COULM, B. *et al.* Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 1996 and 2003. *Arch Pediatr Adolesc Med*, v. 166, n. 2, p. 113-20, 2012/02PY – 2012.

CONITEC, Cipionato de Hidrocortisona, comprimidos de 10 mg e 20 mg, para tratamento de hiperplasia adrenal congênita de recém-nascidos diagnosticados no programa nacional de triagem neonatal- PNTN - Relatório de Recomendação. SAUDE, M. D. Brasília, DF: Secretaria de Ciência, tecnologia e Insumos estratégicos 2015. Disponível em:  
< [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Cipionato\\_HAC\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Cipionato_HAC_final.pdf) >

CORRÊA, F. D. A.; BACHEGA, T. A. S. S. Avaliação dos critérios diagnósticos hormonais da forma não clássica da deficiência da 21-hidroxilase através do estudo molecular do gene CYP21A2. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 47, p. 622-631, 2003. ISSN 0004-2730.

COSTA, H. D. P. F. Tempo de Permanência Hospitalar do Recém-Nascido a Termo Saudável. Sociedade Brasileira de Pediatria; Departamento de Neonatologia 2012.

DE CARVALHO, D. F. *et al.* Molecular CYP21A2 diagnosis in 480 Brazilian patients with congenital adrenal hyperplasia before newborn screening introduction. *Eur J Endocrinol*, v. 175, n. 2, p. 107-16, Aug 2016. ISSN 0804-4643.

DE CARVALHO, T. M. *et al.* Newborn screening: a national public health programme in Brazil. *J Inherit Metab Dis*, v. 30, n. 4, p. 615, Aug 2007. ISSN 0141-8955.

DE JESÚS, V. R. *et al.* Pilot proficiency testing study for second tier congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *Clin Chim Acta*, v. 411, n. 21-22, p. 1684-7, 2010/09PY - 2010.

DUSSAULT, J. H. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 84, n. 12, p. 4332-4, Dec 1999. ISSN 0021-972X

EL-MAOUCHE, D.; ARLT, W.; MERKE, D. P. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*, May 30 2017. ISSN 0140-6736.

FALAVINHA, R. A. Diagnóstico da Hiperplasia Adrenal Congênita por defeito da enzima 21 hidroxilase: a experiência da Unidade de Endocrinologia do Paraná. Curitiba, Não publicado. 2013

FENTON, T. R.; KIM, J. H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*, v. 13, p. 59-59, 04/20 10/12/received 04/10/accepted 2013. ISSN 1471-2431.

FEPE, Manual técnico de coleta para o teste do pezinho. Curitiba: 2013. Disponível em: < <http://www.youblisher.com/p/1094629-manual/> >.

FINKIELSTAIN, G. P. *et al.* Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 97, n. 12, p. 4429-38, Dec 2012. ISSN 0021-972x.

FITNESS, J. *et al.* Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 84, n. 3, p. 960-6, 1999/04PY - 1999.

FORD, G.; LAFRANCHI, S. H. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 28, n. 2, p. 175-87, Mar 2014. ISSN 1521-690x.

FRANKENBURG, W. K. Selection of diseases and tests in pediatric screening. *Pediatrics*, v. 54, n. 5, p. 612-6, Nov 1974. ISSN 0031-4005

GATELAIS, F. *et al.* Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res*, v. 56, n. 5, p. 701-5, 2004/10PY - 2004.

GONZÁLEZ, E. C. *et al.* Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Cuba: Six years of experience. *Clin Chimica Acta*, v. 421, p. 73-78, 6/5/ 2013. ISSN 0009-8981.

GREAVES, R. F. *et al.* A guide to understanding the steroid pathway: new insights and diagnostic implications. *Clin Biochem*, v. 47, n. 15, p. 5-15, Oct 2014. ISSN 0009-9120.

\_\_\_\_\_. Hormone modeling in preterm neonates: establishment of pituitary and steroid hormone reference intervals. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 100, n. 3, p. 1097-103, Mar 2015. ISSN 0021-972x.

GROSSE, S. D.; VAN VLIET, G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res*, v. 67, n. 6, p. 284-91, 2007. ISSN 0301-0163

GRUNEIRO DE PAPENDIECK, L. *et al.* Congenital adrenal hyperplasia and early newborn screening: 17 alpha-hydroxyprogesterone (17 alpha-OHP) during the first days of life. *J Med Screen*, v. 5, n. 1, p. 24-6, 1998. ISSN 0969-1413.

GRUNIEIRO-PAPENDIECK, L. *et al.* Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: experience and results in Argentina. *J Pediatr Endocrinol Metab*, v. 21, n. 1, p. 73-8, Jan 2008. ISSN 0334-018X.

GUERRA-JUNIOR, G.; MACIEL-GUERRA, A. T. The role of the pediatrician in the management of children with genital ambiguities. *J Pediatr (Rio J)*, v. 83, n. 5 Suppl, p. S184-91, Nov 2007. ISSN 0021-7557

HAYASHI, G. Otimização dos Valores de Referência da 17OH-progesterona Neonatal de Acordo com o Peso ao Nascimento no Programa de Triagem Neonatal na APAE- São Paulo. 2015 (Mestre). Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

HAYASHI, G. *et al.* Weight-adjusted neonatal 17OH-progesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 55, n. 8, p. 632-7, 2011/00PY - Nov 2011. ISSN 0004-2730.

HAYASHI, G. Y. *et al.* Neonatal 17-hydroxyprogesterone levels adjusted according to age at sample collection and birthweight improve the efficacy of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *Clin Endocrinol (Oxf)*, v. 86, n. 4, p. 480-487, Apr 2017. ISSN 0300-0664.

HUIDOBRO-FERNANDEZ, B. *et al.* Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: transitory elevation of 17-hydroxyprogesterone. *J Pediatr Endocrinol Metab*, v. 24, n. 3-4, p. 155-62, 2011. ISSN 0334-018X.

HONOUR, J. W.; TORRESANI, T. Evaluation of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res*, v. 55, n. 4, p. 206-11, 2001. ISSN 0301-0163

IBGE; IPARDES, RELAÇÃO DOS MUNICÍPIOS DO ESTADO ORDENADOS SEGUNDO AS MESORREGIÕES E AS MICRORREGIÕES GEOGRÁFICAS DO IBGE - PARANÁ - 2012. Curitiba 2012.

ISHII, T. *et al.* Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision). *Clin Pediatr Endocrinol*, v. 24, n. 3, p. 77-105, Jul 2015. ISSN 0918-5739

JOINT LWPES/ESPE CAH Working Group; PETER E. CLAYTON, W. L. M., SHARON E. OBERFIELD, E. MARTIN RITZÉN, WOLFGANG G. SIPPELL, PYILLIS W. SPEISER. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 87, n. 9, p. 4048-53, Sep 2002. ISSN 0021-972X

KAYE, C. I. *et al.* Newborn screening fact sheets. *Pediatrics*, v. 118, n. 3, p. e934-63, Sep 2006. ISSN 0031-4005.

KING, J. L. *et al.* Antenatal corticosteroids and newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med*, v. 155, n. 9, p. 1038-42, 2001/08PY - 2001.

KOPACEK, C. *et al.* Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population based study with 108,409 infants. *BMC Pediatr*, v. 17, n. 1, p. 22, Jan 17 2017. ISSN 1471-2431.

KWON, C.; FARRELL, P. M. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. *Arch Pediatr Adolesc Med*, v. 154, n. 7, p. 714-8, 2000/08PY - 2000.

LEÃO, L. L.; AGUIAR, M. J. Newborn screening: what pediatricians should know. *J Pediatr (Rio J)*, v. 84, n. 4 Suppl, p. S80-90, Aug 2008. ISSN 0021-7557.

LEE, M. M. *et al.* Serum adrenal steroid concentrations in premature infants. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 69, n. 6, p. 1133-6, Dec 1989. ISSN 0021-972X.

LEIGHT, K. R. Commentary on ‘How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia?’ by Grosse and Van Vliet, *Hormone Research*, 2007;67:284-291. **Horm Res**, v. 68, n. 4, p. 195; author reply 203-195; author reply 203, 2007/09PY - 2007

MARUMUDI, E. *et al.* Diagnosis and management of classical congenital adrenal hyperplasia. *Steroids*, v. 78, n. 8, p. 741-746, Aug 2013. ISSN 0039-128X.

MELLO, M. P. *et al.* Bases moleculares da hiperplasia adrenal congênita Molecular bases of congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 46, n. 4, p. 457-477, 2002/08PY - 2002.

MESIANO, S.; JAFFE, R. B. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev*, v. 18, n. 3, p. 378-403, Jun 1997. ISSN 0163-769X.

MILLER, W. L.; FLÜCK, C. E. Adrenal Cortex and its Disorders. In: ELSEVIER (Ed.). *Pediatric Endocrinology*. Fourth edition. United States of America, 2014. cap. 13,

MURPHY, J. F. *et al.* Plasma 17-hydroxyprogesterone concentrations in ill newborn infants. *Arch Dis Child*, v. 58, n. 7, p. 532-4, Jul 1983. ISSN 0003-9888.

NASCIMENTO, M. L. *et al.* Ten-year evaluation of a Neonatal Screening Program for congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 58, n. 7, p. 765-71, 2014/11PY - 2014.

NESI-FRANÇA Análise clínico-laboratorial dos pacientes com hipotireoidismo congênito diagnosticado pelo programa de rastreamento neonatal no Estado do Paraná. 1997 (Mestre) Universidade Federal do Paraná - Paraná, Brasil.

NESI-FRANÇA Avaliação antropométrica de pacientes com hipotireoidismo congênito diagnosticado por triagem neonatal. 2006 (Doutora) Universidade Federal do Paraná - Paraná, Brasil

NG, P. C. The fetal and neonatal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, v. 82, n. 3, p. F250-4, May 2000. ISSN 1359-2998.

NG, P. C. *et al.* Pituitary-adrenal response in preterm very low birth weight infants after treatment with antenatal corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 82, n. 11, p. 3548-52, Nov 1997. ISSN 0021-972X

NIMKARN, S. *et al.* 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. In: PAGON, R. A.; ADAM, M. P., *et al* (Ed.). **GeneReviews(R)**. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993.

NOMURA, S. Immature adrenal steroidogenesis in preterm infants. *Early Hum Dev*, v. 49, n. 3, p. 225-33, Oct 10 1997. ISSN 0378-3782.

NORDENSTROM, A. *et al.* Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: implications for neonatal screening. *Horm Res*, v. 63, n. 1, p. 22-8, 2005. ISSN 0301-0163.

\_\_\_\_\_. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. *Pediatrics*, v. 108, n. 4, p. E68, Oct 2001. ISSN 0031-4005.

NUNES, A. K. C. *et al.* Prevalence of disorders detected by newborn screening in Santa Catarina. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia*, v. 57, n. 5, p. 360-367, Jul 2013. ISSN 0004-2730.

NUPAD, Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros: Relatório Técnico. Belo Horizonte: Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico – NUPAD 2013.

OLGEMOLLER, B. *et al.* Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 88, n. 12, p. 5790-4, Dec 2003. ISSN 0021-972X

PANG, S. *et al.* Microfilter paper method for 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 45, n. 5, p. 1003-8, Nov 1977. ISSN 0021-972X

\_\_\_\_\_. A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 55, n. 3, p. 413-20, Sep 1982. ISSN 0021-972X.

PARANÁ. Lei estadual nº 8.627 de 9 de dezembro de 1987. SAÚDE, S. D. E. D. Paraná, Brasil: Diário oficial. 8.267/87 1987.

\_\_\_\_\_. NASCIDOS VIVOS - PARANÁ - DE 1999 A 2015. 2017. Disponível em: < <http://www.tabnet.sesa.pr.gov.br/tabnetsesa/dh?sistema/sinasc99diante/nascido> >. Acesso em: 10/08/2017.

PAULINO, L. C. *et al.* Mutation distribution and CYP21/C4 locus variability in Brazilian families with the classical form of the 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr*, v. 88, n. 3, p. 275-83, Mar 1999. ISSN 0803-5253

PEARCE, M. *et al.* Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. *Mol Genet Metab Rep*, v. 7, p. 1-7, Jun 2016. ISSN 2214-4269.

PEZZUTI, I. L. *et al.* A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *J Pediatr (Rio J)*, v. 90, n. 3, p. 300-7, 2014/05PY - 2014 ISSN 0021-7557.

POURFARZAM, M.; ZADHOUSH, F. Newborn Screening for inherited metabolic disorders; news and views. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences, India*, v. 18, n. 9, p. 801-808, 10/28/received 06/23/revised 07/07/accepted 2013. ISSN 1735-1995.

PRIORI, A., *et al.* História do Paraná: séculos XIX e XX [on line]. Maringá: Eduem, 2012. A história do Oeste paranaense. pp. 75-89. ISBN 978-85-7628-587-8.

REDDY, U. M. *et al.* Term pregnancy: a period of heterogeneous risk for infant mortality. *Obstet Gynecol*, v. 117, n. 6, p. 1279-87, Jun 2011. ISSN 0029-7844.

RYCKMAN, K. K. *et al.* Replication of clinical associations with 17-hydroxyprogesterone in preterm newborns. *J Pediatr Endocrinol Metab*, v. 25, n. 3-4, p. 301-5, 2012/07PY - 2012.

RODRIGUES, C. I. S.; ALMEIDA, F. A. D. Valor e limitações das dosagens de renina plasmática na prática clínica. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 9 (4): 203-205 p. abril/junho de 2002

SARAFOGLOU, K. *et al.* Comparison of one-tier and two-tier newborn screening metrics for congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*, v. 130, n. 5, p. e1261-8, Nov 2012. ISSN 0031-4005.

SARAFOGLOU, K. *et al.* Comparison of newborn screening protocols for congenital adrenal hyperplasia in preterm infants. *J Pediatr*, v. 164, n. 5, p. 1136-40, May 2014. ISSN 0022-3476.

SAUDE, P. S. D. NASCIDOS VIVOS - PARANÁ - DE 1999 A 2015. 2016. Disponível em: <http://www.tabnet.sesa.pr.gov.br/tabnetsesa/dh?sistema/sinasc99diante/nascido> Acesso em: 06/10/2016.

SAÚDE, M. D. TabNet Win32 3.0: Nascidos vivos - Paraná. Brasil, 2016. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvpr.def> >. Acesso em: 10 de agosto de 2016.

SCHMIDT, J. L. *et al.* The impact of false-positive newborn screening results on families: a qualitative study. *Genet Med*, v. 14, n. 1, p. 76-80, Jan 2012. ISSN 1098-3600.

SILVEIRA, E. L. *et al.* The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred--an estimate based on a public neonatal screening program in the state of Goiás. *J Pediatr Endocrinol Metab*, v. 21, n. 5, p. 455-60, May 2008a. ISSN 0334-018X

SPEISER, P. W. *et al.* Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 95, n. 9, p. 4133-60, Sep 2010. ISSN 0021-972X.

SPEISER, P. W.; WHITE, P. C. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*, v. 349, n. 8, p. 776-88, Aug 21 2003. ISSN 0028-4793

SORIANO GUILLÉN, L.; VELÁZQUEZ DE CUELLAR PARACCHI, M.; EZQUIETA, B. Utilidad del análisis molecular en el diagnóstico diferencial del déficit congénito de 21-hidroxilasa detectado en el cribado neonatal [Usefulness of molecular analysis in the differential diagnosis of congenital 21-hydroxylase deficiency detected in neonatal screening]. *Med Clin (Barc)*, v. 136, n. 7, p. 313-4, 2011/03PY - 2011.

SPENCER, S. J. *et al.* Proliferation and apoptosis in the human adrenal cortex during the fetal and perinatal periods: implications for growth and remodeling. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 84, n. 3, p. 1110-5, Mar 1999. ISSN 0021-972X.

STEIGERT, M. *et al.* High reliability of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Switzerland. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 87, n. 9, p. 4106-10, Sep 2002. ISSN 0021-972X.

STEWART, P. M. The Adrenal Cortex. In: COMPANY, W. S (Ed.). *Williams Textbook of Endocrinology*. United States of America: Elsevier, 2016. cap. 15, p.490.

TARINI, B. A. *et al.* False-positive newborn screening result and future health care use in a state Medicaid cohort. *Pediatrics*, v. 128, n. 4, p. 715-22, Oct 2011. ISSN 0031-4005.

THERRELL, B. L. *et al.* Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*, v. 101, n. 4 Pt 1, p. 583-90, 1998/04PY - 1998.

THERRELL JR, B. L. U.S. Newborn Screening Policy Dilemmas for the Twenty-First Century. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 74, n. 1-2, p. 64-74, 9// 2001. ISSN 1096-7192.

THERRELL, B. L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*, v. 30, n. 1, p. 15-30, 2001/05PY - 2001.

TRIAGEM. In: Mini Aurélio Século XXI O Minidicionário da Língua Portuguesa. 4ª ed. Rio de Janeiro: Editora Nova Fronteira, 2002. p.696

TSUJI, A. *et al.* Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo, Japan from 1989 to 2013: a retrospective population-based study. *BMC Pediatr*, v. 15, p. 209, Dec 15 2015. ISSN 1471-2431.

TURCU, A. F.; AUCHUS, R. J. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*, v. 44, n. 2, p. 275-96, Jun 2015. ISSN 0889-8529.

VAN DER KAMP, H. J.; WIT, J. M. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*, v. 151 Suppl 3, p. U71-5, Nov 2004. ISSN 0804-4643

VAN DER KAMP, H. J. *et al.* Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands. *Pediatrics*, v. 108, n. 6, p. 1320-4, Dec 2001. ISSN 0031-4005.

\_\_\_\_\_. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 90, n. 7, p. 3904-7, 2005/07PY – 2005.

VOTAVA, F. *et al.* Lessons learned from 5 years of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Czech Republic: 17-hydroxyprogesterone, genotypes, and screening performance. *Eur J Pediatr*, v. 171, n. 6, p. 935-40, 2012/05PY - 2012

WAISBREN, S. E. *et al.* Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *Jama*, v. 290, n. 19, p. 2564-72, Nov 19 2003. ISSN 0098-7484.

WHITE, P. C. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*, v. 5, n. 9, p. 490-8, Sep 2009. ISSN 1759-5029.

\_\_\_\_\_. Optimizing newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr*, v. 163, n. 1, p. 10-2, 2013/06PY - 2013.

WHITE, P. C.; SPEISER, P. W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*, v. 21, n. 3, p. 245-91, Jun 2000. ISSN 0163-769X

WHITE, P. C. Optimizing newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr*, v. 163, n. 1, p. 10-2, 2013/06PY - 2013.

WUDY, S. A.; HARTMANN, M.; SVOBODA, M. Determination of 17-hydroxyprogesterone in plasma by stable isotope dilution/benchtop liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Horm Res*, v. 53, n. 2, p. 68-71, 2000. ISSN 0301-0163.

WILSON, J. M. G.; JUNGNER, G.; ORGANIZATION, W. W. H. Principles and Practice of screening for disease. Public Health Paper Number 34. <http://www.who.int/iris/handle/10665/37650>: Geneva: World Health Organization 1968.



YOO, B. K.; GROSSE, S. D. The cost effectiveness of screening newboRN for congenital adrenal hyperplasia. Public Health Genomics, v. 12, n. 2, p. 67-72, 2009/00PY - 2009 2009.

## PRODUÇÃO ACADÊMICA

### 1. JÁ PUBLICADOS NÃO ASSOCIADOS À PESQUISA

1.1 Diabetic Ketoacidosis As a Initial Presentation of Type 1 Diabetes in Children: Epidemiological Study in South of Brasil – Apresentação de pôster – Endocrine Society's Annual Meeting and Expo – ENDO, Boston, Abril / 2016.

(*Endocrine Reviews*, Volume 37, Issue 2 Supplement)

**ENDO2016**

THE ENDOCRINE SOCIETY'S 98TH ANNUAL MEETING & EXPO

**Endocrine Society's 98th Annual Meeting and Expo, April**

**1–4, 2016 - Boston**

Management of Diabetes (posters)

SAT-  
724 **Diabetic Ketoacidosis As Initial Presentation of Type 1 Diabetes in Children: Epidemiological Study in South of Brazil**

Leonardo Calil Vicente Franco de Souza, Gabriela Carvalho Kraemer, Adriana Koliski, José Eduardo Carreiro, Monica Nunes Lima, Luiz De Lacerda and Suzana Nesi-Franca

1.2 Physical Exercise in Type 1 Diabetes: Recommendations and Care – artigo publicado - Motriz Rio Claro, v.22 n.4, p.223-230 Oct/Dec, Rio Claro, SP, Brazil, 2016.

*Motriz, Rio Claro, v.22 n.4, p. 223-230, Oct./Dec. 2016*

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-6574201600040001>

*Mini Review*

### **Physical exercise in type 1 diabetes: recommendations and care**

Luis Paulo Gomes Mascarenhas  
*Universidade Estadual do Centro Oeste, Irati, PR, Brasil*

Juliana Pereira Decimo  
Valderi Abreu de Lima  
Gabriela de Carvalho Kraemer  
Kátia Regina Castro de Lacerda  
Suzana Nesi-França  
*Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil*

### 1.3 Thyroid Hormone Resistance: A case Report Detected by Neonatal Screening – Apresentação de Pôster - XXVI Congresso de La Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica, Buenos Aires, Argentina, SLEP / 2016

P-126

#### Thyroid Hormone Resistance: A Case Report Detected by Neonatal Screening

Jana, R.<sup>1-2</sup>; Chiamolera, M.<sup>3</sup>; Kozys, M.<sup>3</sup>; Lima, M.<sup>3</sup>; Kroemer, G.<sup>3</sup>;  
Marques-Pereira, R.<sup>3</sup>; Carvalho, J.<sup>3</sup>; Alves, A.<sup>3</sup>; Gomes, F.<sup>3</sup>;  
Domingos, M.<sup>3</sup>; De Lacerda, L.<sup>3</sup>; Dias-da-Silva, M.<sup>3</sup>; Maciel, R.<sup>3</sup>;  
Nesi-Franco, S.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unit, Department of Pediatrics, Federal University of Parana, Curitiba, Brazil; <sup>2</sup>Laboratory of Molecular and Translational Endocrinology, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil; <sup>3</sup>Ecumenical Foundation for Protection of Handicapped, Curitiba, Brazil

Resistance to thyroid hormone (RTH), an inherited syndrome of reduced sensitivity to thyroid hormone, is characterized by high serum thyroid hormones together with inappropriately normal TSH. Phenotype of RTH is variable; most patients present mild to moderate symptoms. About 85% of cases result from an autosomal dominant mutation in the gene coding for thyroid hormone receptor  $\beta$  (THRB). This report describes a 20 days old female with RTH detected through neonatal screening. Clinical evaluation and biochemical analyses of the patient, mother, maternal grandmother and father were made. Preterm newborn with a gestational age of 36 weeks, birth weight 2565 grams and length of 47 cm, presented feeding difficulty and neonatal jaundice. Mother presented pre-eclampsia, cardiac arrhythmia, suppressed level of TSH with elevated thyroid hormones and presence of goiter on ultrasound. TSH screening test performed on 3rd day of life was 20.0  $\mu\text{U/mL}$  (cut-off = 10  $\mu\text{U/mL}$ ). Further investigations revealed elevated serum free thyroid hormones (FT4 and FT3) in the presence of unsuppressed TSH (table 1), negative thyroid antibodies and absence of symptoms. Electrocardiogram and cardiac ultrasonography tested normal; thyroid ultrasonography at 23 month demonstrated goiter in index case. RTH was confirmed by positive hotspot mutation p.Met313Val (c.937A>G) in THRB gene in mother and patient. At the age of 23 months patient was symptomless without pharmacological treatment. This is the first case of RTH detected by the neonatal screening program of our state, which has screened over 4 million newborns since 1991. Abnormal TSH on neonatal

## 2. JÁ PUBLICADOS ASSOCIADOS À PESQUISA

2.1 Contribuição para elaboração do Manual Técnico de Coleta Para o “Teste do Pezinho” – FEPE, p. 20, Curitiba, PR, 2013.



2.2 Estudo dos Resultados Falso-Positivos do Teste de Triagem Neonatal Para Hiperplasia Adrenal Congênita no Estado do Paraná: Influência das Intercorrências Maternas e do Recém-Nascido – Apresentação de Pôster - 11º Congresso Brasileiro Pediátrico de Endocrinologia e Metabologia, Natal, jun/2015. • Archives of Endocrinology and Metabolism - Supplement - 03 Vol. 59 June / 2015.

**P-005. ESTUDO DOS RESULTADOS FALSO-POSITIVOS DO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA NO ESTADO DO PARANÁ: INFLUÊNCIA DAS INTERCORRÊNCIAS MATERNAS E DO RECÉM-NASCIDO**

Kraemer GC<sup>1</sup>, Scherner VB<sup>1</sup>, Ximenez DR<sup>1</sup>, Pereira RM<sup>1</sup>, França SN<sup>1</sup>, Carvalho JAR<sup>1</sup>, Lacerda Filho L<sup>1</sup>, Lima MR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Paraná (UFPR)

**Objetivo:** Avaliar o perfil clínico e laboratorial dos recém-nascidos com resultado falso-positivo no Teste de Triagem Neonatal (TTN) para hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase (HAC-D21OH) no estado do Paraná, no primeiro ano de implantação desse teste. **Métodos:** Estudo retrospectivo dos prontuários de recém-nascidos convocados para consulta pela suspeita de HAC-D21OH pela dosagem fluorimétrica de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) no sangue coletado em papel-filtro, no período de 1/8/2013 a 31/7/2014. Os valores de corte para 17-OHP foram estratificados de acordo com o peso de nascimento. Todos os casos analisados não confirmaram a doença (falso-positivos). **Resultados:** De 171.474 recém-nascidos triados nesse período, 87 (0,05%) foram convocados para consulta, sendo 58,2% do sexo masculino. Foram prematuros 89,65%. Intercorrências neonatais ocorreram em 78%. Entre os recém-nascidos a termo, em 14,2% a coleta foi precoce, 46,4% apresentaram intercorrências neonatais e ou maternas e em 39,2% não foi identificada a causa da elevação da 17-OHP. Cada paciente teve, em média, 2,3 coletas em papel-filtro. As concentrações de 17-OHP nos casos analisados variaram de 15,1 a 97,6 ng/mL na primeira amostra e de 1,92 a 81,3 ng/mL na segunda amostra. **Conclusão:** A prematuridade e as intercorrências maternas e ou do recém-nascido são as principais causas de resultado falso-positivo.

---

## 2.3 Adrenal Hemorrhage in a Newborn with Salt-Losing Form of Congenital Adrenal Hyperplasia and Craniofacial Dismorphisms – Case Report – Apresentação de Pôster - XXVI Congresso de La Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica, Buenos Aires, Argentina, SLEP / 2016

P-97

### Adrenal Hemorrhage in a Newborn with Salt-Losing Form of Congenital Adrenal Hyperplasia and Craniofacial Dismorphisms – Case Report

*Knemer, G.L.<sup>1,2</sup>; Fent, K.R.<sup>3,4</sup>; Possas, S.A.<sup>5</sup>; Aranha, A.<sup>6</sup>; Lima, M.R.<sup>2</sup>; Domingos, M.T.<sup>2</sup>; De Lacerda Filho, L.<sup>1</sup>; Nesif-Franca, S.<sup>1</sup>; Carvalho, J.A.R.<sup>1</sup>; Marques-Pereira, R.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas UFPR, Curitiba, Brasil; <sup>2</sup>Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional, Curitiba, Brasil; <sup>3</sup>Serviço de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, Brasil; <sup>4</sup>Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, Brasil; <sup>5</sup>Curitiba, Brasil; <sup>6</sup>Cirurgia Pediátrica, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, Brasil

Adrenal hemorrhage (AH) is a rare event and term male infants vaginally delivered are mostly affected. Incidence of AH has been estimated as about 1.7 per 1,000 births and main differential diagnoses include congenital adrenocortical tumor, congenital neuroblastoma, lung sequestration, mesoblastic nephroma and duplication of the urinary or intestinal tracts. The most common clinical signs of AH are persistent jaundice and flank mass. Scrotal hematoma, anemia, adrenal insufficiency or shock may be present, although adrenal insufficiency is rare, even when bilateral, due to the presence of residual functioning adrenal tissue in the subcapsular region. How long to observe such an adrenal lesion and when to indicate a surgical intervention remain controversial.

**Case Report:** Term male newborn, 3rd child of a 35-yr-old mother was born after vaginal delivery, with 3,598 g and 50 cm. Physical examination revealed the following dimorphisms: microcephaly, long nasal filter, high nasal bridge, oblique eyelid slot, low-set ears. Enlarged penis and hyperpigmentation of the scrotum were noted. He presented protracted jaundice that required phototherapy. On day 11th, he developed low sodium (128 mEq/L), high potassium (6.7 mEq/L) and signs of moderate dehydration. Screening 17-OHP value (190 ng/mL) was positive for Congenital Adrenal Hyperplasia (Ref. values <30). Laboratory profile showed: 17OHP >2,000 ng/dL (70–250), androstenedione >10 ng/mL (0.6–3.7), dehydroepiandrosterone 8.5 ng/mL (<3.5), and ACTH 84 pg/mL (7.2–63.3). In virtue of stigmata and protracted jaundice an abdominal ultrasound was performed which revealed a mass in the topography of the left adrenal gland; subsequently, an abdominal CT scan was suggestive of neuroblastoma. On laparotomy, the adrenal mass was totally removed and histopathology revealed massive hemorrhage. After 48 days of hospitalization patient was discharged, under hydrocortisone and fludrocortisone, in good clinical conditions and with normal electrolytes and plasma androgens. To our knowledge, this is the first case of the association of adrenal hemorrhage in a patient with salt-wasting form of 21-hydroxylase deficiency and craniofacial dimorphisms. Molecular studies are mandatory to elucidate the association of these two latter conditions.